

**Über die Hemmbarkeit der Wirkung
von körpereigenen darmaktiven
Stoffen unter besonderer
Berücksichtigung des Kallidins**

Mehrangiz Azad

1981

AUS DER KLINISCH-CHEMISCHEN ABTEILUNG
DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. Dr. E. Werle

**Über die Hemmbarkeit der Wirkung
von körpereigenen darmaktiven
Stoffen unter besonderer
Berücksichtigung des Kallidins**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Mehrangiz Azad
aus Teheran/Iran

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Dr. E. WERLE
Dekan: Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 11.4.61



MEINEN ELTERN
UND MEINEM ONKEL
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt im Laboratorium der Klinisch-Chemischen Abteilung der Chirurgischen Klinik der Universität München unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Dr. E. WERLE, dem ich für die Überlassung des Themas und die vielfältige Unterstützung während der Arbeit meinen herzlichen Dank ausspreche.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seiten
Einleitung	9
I. Theoretischer Teil	9
Kallikrein	
1. Chemische Eigenschaften	9
2. Die Wirkung von Kallikrein	9
3. Das Vorkommen von Kallikrein	10
Kallidinogen	11
Kallidin	11
1. Chemische Eigenschaften	11
2. Das Vorkommen von Kallidin	12
3. Die Wirkung von Kallidin	12
Abgrenzung von Kallidin gegen andere darmaktive Substanzen	
I. Bradykinin	12
II. Histamin	13
III. Acetylcholin	13
IV. Kallikrein	13
Serotonin	13
Hypertensin	14
Antagonismus	14
Sulfonamidantagonismus	14
Histaminantagonismus	15
II. Experimenteller Teil	15
Vorbemerkungen	15
Herstellung von Kallidin	15
Herstellung von Kallidinogen Präp. Nr. 13, 18, 21	16
Herstellung von Kallidinogen Präp. Nr. 7 u. 9	16
Hemmung der Wirkung von Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin durch verschiedene Pharmaka	16
I. Stoffe mit einem Benzolring	16
Resorcin	16
Resultat	20
II. Stoffe mit einem Naphthalinkern	20
a) Naphthalin	20
b) Naphthylamin	23
c) 1,3-Dioxynaphthalin	27
Resultat	33

III. Stoffe mit einem Chinolinkern	33
a) Chinolin	33
b) Chinaldin	38
c) Chinosol	41
d) Chinin	45
e) Papaverin	49
f) Cinchonin	53
g) Emetin	56
Resultat	59
IV. Barbitursäurederivate	62
V. Purinderivate	62
Adenin	62
Resultat	65
VI. Übrige Pharmaka	66
Bromural	66
Coramin	67
Lysergsäurediaethylamid	70
Arterenol	71
Pyribenzamin	74
Resultat	77
Besprechung der Ergebnisse	77
Zusammenfassung	80
Literaturstellen	81

E I N L E I T U N G

ZUR PHARMAKOLOGIE VON KALLIDIN

Wird Blutplasma mit Kallikrein versetzt, so entsteht aufgrund der fermentativen Wirkung des Kallikreins auf ein Eiweiss der Globulinfraction ein niedermolekulares Polypeptid, das Kallidin, welches alle pharmakologischen Eigenschaften des Kallikreins besitzt. Durch seine chemischen Eigenschaften unterscheidet sich Kallidin von anderen bekannten niedermolekularen, pharmakologisch aktiven Stoffen, wie Acetylcholin, Histamin, Adenosin, Hypertensin, Serotonin, die mehr oder weniger grosse Ähnlichkeit im pharmakologischen Verhalten mit Kallidin haben. Die Wirkung einiger der genannten Stoffe kann in spezifischer Weise blockiert werden, so die des Histamins durch die sogenannte Antihistaminsubstanzen, die des Acetylcholins durch Atropin. Dies ist für die Frage nach der physiologischen und pathologischen Bedeutung der Substanzen von besonderer Wichtigkeit. Auch im Falle des Kallidins wäre die Auffindung eines spezifischen Hemmstoffs im gleichen Sinne von Interesse. Es wurde im folgenden der Einfluss einer grossen Reihe von Stoffen auf die Wirkung des Kallidins am isolierten Meer-schweinchendarm geprüft und gleichzeitig untersucht, ob diese Stoffe auch die Wirkung von Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin beeinflussen.

I. THEORETISCHER TEIL

KALLIKREIN

1. Chemische Eigenschaften

Im Jahre 1926 wurde von E. H. Frey und H. Kraut im Urin eine neue blutdrucksenkende hochmolekulare Substanz entdeckt, die später auch im Pankreas und in den Speicheldrüsen aufgefunden wurde. Diese Substanz wurde Kallikrein genannt. Durch Säuren und Alkalien, sowie durch Hitze und ultraviolette Strahlen wird Kallikrein zerstört. Im Wasser, verdünntem Alkohol, verdünntem Aceton und in Flüssigkeiten mit hohen Dielektrizitätskonstanten, wie Formamid, Ameisensäure ist Kallikrein löslich. In Äther, Petroläther, Benzol, Alkohol und Aceton ist es vollkommen unlöslich. Durch Oxydationsmittel wie Jod, Wasserstoffsuperoxyd und Permanganat wird Kallikrein leicht zerstört. Man nimmt an, dass die Amino- und Hydroxylgruppen im Kallikreinmolekül für seine pharmakologische Wirkung von Bedeutung sind. Kallikrein gehört wahrscheinlich zur Gruppe der Proteine.

2. Die Wirkung von Kallikrein

Das Kallikrein bewirkt eine kurzdauernde Senkung des Blutdruckes, eine vermehrte Durchblutung der Gefässe der Haut, des Herzens, der Muskulatur und des Gehirns. Kallikrein führt in kleinen Dosen zu einer Verminderung und in gros-

sen Dosen zu einer Vermehrung der Durchblutung im Splanchnicusgebiet. Die Permeabilität der Gefässe wird durch Kallikrein erhöht. Am isolierten Meerschweinchendarm ist Kallikrein völlig wirkungslos, während der isolierte Hundedünndarm gegenüber Kallikrein ebenso empfindlich ist wie der Kaninchendarm. Die Kallikreinwirkung tritt langsam ein. Sie beginnt nach einer deutlich grösseren Latenzzeit als die des Histamins. Die Ursache dafür ist vermutlich das hohe Molekulargewicht des Kallikreins, das nur eine langsame Diffusion in den Rezeptoren erlaubt.

Der nicht gravide menschliche Uterus ist für Kallikrein wenig empfindlich. Der gravide Uterus reagiert auf Kallikrein mit einer kräftigen Kontraktion, ebenso spricht der gravide menschliche Uterus auf Kallidin stark an. Die Angaben über den Einfluss von Kallikrein auf den Blutzucker sind widersprechend. Man kann aus ihnen den Schluss ziehen, dass Kallikrein im Gegensatz zu Insulin den Blutzuckerspiegel nur in manchen Fällen, doch nicht regelmässig beeinflusst. Vermutlich übt Kallikrein einen indirekten Einfluss auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel aus. Eine direkte insulinähnliche Wirkung ist nicht beobachtet worden.

Nach Duschl, M. Lingmann und Braun bewirken Kallikreingaben eine Erhöhung der Acidität und der sezernierten Menge von Magensaft, aber keineswegs regelmässig. Sie fanden weiter, dass Kallikrein nicht wie Histamin einen chemischen Reiz auf die sekretsezernierenden Zellen ausübt, sondern durch Reizung des Nervus Vagus. Ein Beweis dafür ist Aufhebung seiner Wirkung durch Atropin.

3. Das Vorkommen von Kallikrein

a) Pankreas-Kallikrein:

Kallikrein kommt in Pankreas in einer inaktiven Form vor. Nach seinem Eintritt in den Darm wird Kallikrein unter Einwirkung von Trypsin aktiviert. Die Freilegsreaktion ist vermutlich ein proteolytischer Vorgang.

b) Harnkallikrein

Kallikrein kommt im Harn von Menschen und Tieren, wie Schwein, Hund und Rind, nicht aber beim Pferd in aktiver Form vor. Kallikreinmenge eines gesunden Menschen, die in 24 Stunden ausgeschieden wird, beträgt 200 Einheiten, wobei eine Einheit Kallikrein (KE) diejenige Menge ist, die in 5 ml menschlichen Urin nachweisbar ist. Diese Menge an Kallikrein ist nicht konstant, sondern schwankt bei verschiedenen Krankheiten; besonders interessant ist der Befund von Werle, dass die Kallikreinmenge im Harn bei gewissen Nierenkrankheiten (nephrogener Hochdruck) von 200 Einheiten Kallikrein auf 10-17 Einheiten Kallikrein herabgesetzt ist.

c) Kallikrein im Kot

Gemäss der Tatsachen, dass Kallikrein in das Pankreassekret übergeht, findet sich Kallikrein auch im Kot. Die bei Ratten in der 24-Stunden-Kotmenge nachweisbare Kallikreinmenge ist wesentlich höher als im Urin.

d) Blut-Kallikrein

Kallikrein ist im Blut in einer inaktiven Form nachweisbar. Ein oder mehrere spezifische Inaktivatoren des Blutplasmas führen zu sofortiger reversibler Inaktivierung von aktivem Kallikrein. Es dürfte sich dabei um eine von PH abhängige Gleichgewichtsreaktion handeln.

e) Speichel-Kallikrein

Nach Werle kommt Kallikrein in der Speicheldrüse in aktiver Form vor. Am höchsten ist der Gehalt der Submandibularis und kommt in abnehmender Reihe bei Ratte, Maus, Katze, Hund, Schwein, Rind und Mensch vor.

KALLIDINOGEN

Kallidinogen ist ein Eiweiss der α_2 Globulinfraktion des Blutserums. Es wird unter dem Einfluss von Kallikrein gespalten, wobei Kallidin freigesetzt wird. Kallidinogen ist in Seren von Menschen, Ratten, Rindern, Schweinen, Hunden, Katzen und Meerschweinchen nachgewiesen worden. Nicht aber im Serum von Pferden. Ausser im Serum liess es sich in Extrakten aus Nebennieren, Lymphdrüsen, Muskeln, Bauchspeicheldrüsen und Galle in sehr geringen Mengen nachweisen. Molekulargewicht und Thermolabilität des Kallidinogens lassen vermuten, dass es zur Gruppe der Proteine gehört.

Kallidinogen ist nicht dialysierbar und wird durch Laugen und Säuren zerstört. Kallidinogen wird durch Papain, Schimmelpilzprotease und Trypsin gespalten unter Freisetzung einer Substanz, die pharmakologisch dem Kallidin gleicht und im englischen Schrifttum als Bradykinin bezeichnet wird.

KALLIDIN

Kallidin wird durch fermentative Wirkung des Kallikreins aus seiner hochmolekularen Vorstufe, dem sogenannten Kallidinogen, einem Eiweiss der α_2 Globulin-Fraktion in Freiheit gesetzt. Kallidin ist ebenso wie Kallikrein eine blutdrucksenkende Substanz. Es wird innerhalb weniger Minuten nach seiner Freisetzung durch eine Peptidase des Blutserums inaktiviert. Es unterscheidet sich dadurch von Histamin. Diese Inaktivierungsreaktion ist irreversibel.

1. Chemische Eigenschaften

Kallidin ist eine niedermolekulare, thermolabile, säurestabile und laugenempfindliche Substanz. Durch Oxydationsmittel wird Kallidin zerstört. Gegen Schwefelwasserstoff und Formaldehyd ist Kallidin im Gegensatz zu Kallikrein resistent. Kallidin ist in Wasser löslich und in Alkohol unlöslich. Im Elektrophorese-Versuch wandert das Kallidin zur Kathode (PH 3,5 - 9,0). Mit Ninhydrin gibt Kallidin am Papierchromatogramm einen bläulich-violetten Farbton. Es dürfte also freie Aminogruppen besitzen, die für seine Wirkung von Bedeutung sind.

2. Vorkommen

Im Blut kommt nur inaktives Kallidinogen vor. Ob daneben auch aktives Kallidin im Organismus vorkommt, ist nicht bekannt. Im Urin wird Kallidin normalerweise ausgeschieden. Der Urin enthält ausserdem eine kallidinartige Substanz (Horton 1958).

Auch bei Dauerinfusion hoher Mengen von Kallikrein können erhöhte Mengen an Kallidin im Urin nachgewiesen werden.

3. Die Wirkung

Pharmakologisch ist das Kallidin gekennzeichnet durch seine kontrahierende Wirkung am isolierten Darm und Uterus. Auch die Wehentätigkeit des graviden menschlichen Uterus kann durch Kallidin ausgelöst werden. Werle fand, dass während der Schwangerschaft die Kallikreinausscheidung vermindert ist, aber während der Wehentätigkeit steigt sie auf das dreifache der Norm an.

Die pharmakologische Wirkung von Kallikrein kommt wahrscheinlich über das Bradykinin von Kallidin zustande. Es ist unwahrscheinlich, dass Kallidin über das Nervensystem wirkt. Es wirkt direkt auf die Gefässe ein. Kallidin wirkt ausserdem auf Coronarien-Haut-, muskulatur- und Gehirngefässe erweiternd. Es bewirkt eine Vergrösserung der Blutdruckamplitude. Kallidin kann den Cocainkrampf von Ratten und Meerschweinchen in einem höheren Prozentsatz der Fälle lösen als Kallikrein.

ABGRENZUNG VON KALLIDIN GEGEN ANDERE DARMAKTIVE SUBSTANZEN

I. BRADYKININ

Rocha é Silva und Rosenfeld haben im Blutserum durch Zugabe von Schlangengift (Trypsin) eine blutdrucksenkende Substanz entwickelt, die den isolierten Meerschweinchendarm und Uterus zur Kontraktion erregt. Sie wurde als Bradykinin bezeichnet. Bradykinin entsteht aus einem hochmolekularen Eiweiss (Globulinfraktion), dem sogenannten Bradykininogen. Bradykininogen ist ebenso wie Kallidinogen bis jetzt im Pferdeserum nicht gefunden worden. Die Untersuchungen ergeben, dass Bradykinin und Kallidin aus derselben Vorstufe entstehen, weil aus dem Serum, welchem zuerst Schlangengift zugesetzt ist, Kallikrein kein Kallidin freimacht und umgekehrt. Eine Identität von Kallidinogenen und Bradykininogenen erscheint möglich wenngleich einige Befunde dagegen sprechen.

Pharmakologisch und chemisch lassen sich Bradykinin und Kallidin nicht unterscheiden (Werle).

Bradykinin erregt ebenso wie Kallidin den isolierten Meerschweinchendarm und Uterus zur Kontraktion. Der Blutdruck wird durch Injektion von Bradykinin kurzdauernd gesenkt.

II. HISTAMIN

Bei Antigen-Antikörperreaktion wird Histamin im Körper frei. Histamin ist vom Kallidin dadurch zu unterscheiden, dass es durch Kochen mit Säuren nicht zerstört und durch normales Serum nicht inaktiviert wird. Es kommt in Magenschleimhaut, Darmwand, Galle, Lunge, Muskulatur, Nerven, Blut, Hautblasenflüssigkeiten und in anderen Geweben vor. Histamin ist eine gefäßerweiternde und blutdrucksenkende Verbindung.

Am isolierten Meerschweinchenuterus und Darm führt Histamin in ähnlicher Weise wie Kallidin oder Bradykinin zur Kontraktion. Die Wirkung von Histamin wird durch Antihistaminica blockiert, nicht aber die des Kallidins.

III. ACETYLCHOLIN

Im Jahre 1921 hat Löwie festgestellt, dass durch elektrische Reizung des Nervus Vagus eine Substanz frei wird, die für die Reizübertragung auf die Erfolgsorgane verantwortlich ist. Dieser Vagusstoff ist Acetylcholin, das bei allen präganglionären Fasern des Sympaticus und Parasympaticus infolge der Reizung entsteht. Acetylcholin kommt in verschiedenen Organen, z.B. Placenta und in verschiedenen Abschnitten des Darmtraktes vor. Da im Blut Cholinesterase vorhanden ist, die Acetylcholin spaltet, nimmt man an, dass es nicht im Blut vorkommt. Acetylcholin führt den isolierten Meerschweinchendarm ebenso wie Kallidin oder Bradykinin zur Kontraktion. Acetylcholinwirkung wird jedoch durch Atropin aufgehoben, während die von Kallidin oder Bradykinin durch Atropin nicht beeinflusst wird.

IV. KALLIKREIN

Kallikrein ist am Meerschweinchendarm und Uterus im Gegensatz zu Kallidin unwirksam. Kallikrein wird durch kurzes Kochen bei neutraler Reaktion zerstört, während Kallidin erhalten bleibt. Kallikrein ist hochmolekular, Kallidin dagegen niedermolekular. Kallikrein wird durch Lymphdrüsen-Inaktivator inaktiviert, während Kallidin nicht zerstört wird.

SEROTONIN

Serotonin ist eine darm- uterus- und blutdruckaktive Substanz, die durch Erspamer (1952) sowie Rapport, Green und Page isoliert und als 5 Hydroxytryptamin identifiziert wurde.

Serotonin kommt in den Blutplättchen, der Magenschleimhaut und Darm-schleimhaut sowie Gehirn vor.

Bei der Blutgerinnung wird Serotonin frei. Möglicherweise bewirkt das Serotonin die Kontraktion der Blutgefäße. Serotonin beeinflusst je nach Dosis und vegetativer Ausgangslage den Blutdruck im Sinne einer Steigerung oder Senkung. Chemisch handelt es sich wie erwähnt, um 5 Hydroxytryptamin. Es ist sehr emp-

findlich gegen Oxydationsmittel (Kaliumpermanganat und Jodlösung). Es ist eine grosse Zahl von Serotonin-Antagonisten bekannt. Es handelt sich meist um chemisch nahestehende Indolabkömmlinge, wie z.B. Harmin und Johimbin.

HYPERTENSIN

Hypertensin ist eine blutdrucksteigernde Substanz, die unter Einwirkung eines proteolytischen Enzyms (Renin) auf eine bestimmte Globulinfraktion des Blutes (Hypertensinogen) entsteht. Hypertensin kommt im Blut des Hundes mit renalem Hochdruck und im Blut von Patienten mit nephrogenem Hochdruck vor, während es im normalen Blut fehlt. Chemisch handelt es sich um ein Polypeptid. Es ist löslich in Wasser, unlöslich in Äther. Hypertensin wird durch Alkali zerstört, während die Säuren keinen Einfluss haben. Es wurde neuerdings in seiner Konstitution aufgeklärt und synthetisiert. Die pharmakologische Wirkung von Hypertensin beruht auf seiner die glatte Muskulatur kontrahierenden Wirkung und der damit verbundenen Blutdrucksteigerung. Hypertensin wird im Organismus durch Einfluss von Hypertensinase inaktiviert.

ANTAGONISMUS

Antagonismus bedeutet in physiologischem Geschehen Verminderung oder Aufhebung der Wirkung eines biologisch aktiven Stoffes durch einen anderen.

Es ist möglich, dass bei diesem Zusammentreffen der beiden Substanzen eine völlig neue Wirkung auftritt, die keinerlei direkte Beziehungen zu denen der beiden Komponenten zeigt. Man unterscheidet hier einen echten Antagonismus wobei die Stoffe am selben pharmakologischen Angriffspunkt entgegengesetzte Wirkung zeigen, z.B. Atropin und Acetylcholin an den parasymphatischen Nervenendigungen, sogenannte Acetylcholin-Atropin-Antagonismus und einen Funktionsantagonismus, wobei trotz des verschiedenen pharmakologischen Angriffspunktes die Wirkung des einen Antagonisten aufgehoben wird, z.B. Adrenalin-Acetylcholin oder Adrenalin-Insulin.

Ein entsprechendes methodisches Vorgehen beweist, dass der Antagonismus Acetylcholin-Atropin nicht einseitig, sondern gegenseitig ist. Die Atropinwirkung wird auch mittels hoher Acetylcholin-Dosis durchbrochen. Es konnte gezeigt werden, dass es sich hier um konkurrierende Vorgänge an den Rezeptoren der Erfolgsorgazellen handelt.

SULFONAMID-ANTAGONISMUS

Die Streptokokken-Entwicklung kann gehemmt werden durch chemische Stoffe, die mit einem für den Bakterienstoffwechsel notwendigen Stoffe (Paraaminobenzoesäure) konkurrieren, seine Funktion aber nicht ersetzen können. Zu diesen Stoffen gehören die Sulfonamide. Nach der Meinung von Kühn kommt durch diesen Vorgang mit grosser Wahrscheinlichkeit die chemotherapeutische Wirkung der Sulfonamide zustande. Die Sulfonamide und Derivate verdrängen die

HISTAMIN-ANTAGONISMEN

Im Jahre 1946 fand Feinberg Antagonisten von Histamin, die das Histamin von Zellrezeptoren verdrängen und seine Wirkung aufheben. Die Verdrängung von Histamin von den Zellrezeptoren ändert sich mit den Dosen des Antihistamins. Nach Welbrandt (1950) folgt diese Verdrängungsreaktion dem Massenwirkungsgesetz.

Das wesentliche für die Wirksamkeit der Antihistaminica ist der dreifach substituierte Stickstoff im Molekül. Sie kommen anstelle des Histamins mit dem Rezeptor-Eiweiss in Verbindung und verdrängen das Histamin, weil sie Ähnlichkeit mit ihm haben. So bewirken sie die Ausschaltung der Histaminwirkung.

II. EXPERIMENTELLER TEIL

Versuch zur Hemmung der Wirkung von Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin

VORBEMERKUNGEN

Die Versuche werden an isoliertem Meerschweinchendarm durchgeführt. Nachdem man das Tier durch Nackenschlag getötet und ein etwa 10 cm langes Darmstück aus der offenen Bauchhöhle herausgenommen hat, wird der Darm in Tyrode-Lösung gebracht und mindestens eine Stunde im Kühlschrank aufbewahrt. Man suspendiert dann ein 2-3 cm langes Darmstück im Suspensionsgefäß bei 37° Wärme. Nach einer halben Stunde beginnt man mit dem Spritzen. Der für den Darm notwendige Sauerstoff wird in Form von Luft durch das Bad geleitet. Von den verwendeten Präparaten wurden Acetylcholin, Histamin und Serotonin von der Firma Hoffmann la Roche besorgt. Kallidin wird nach verschiedenen Methoden aus dem Blutserum hergestellt. Bradykinin wird durch Einwirken von Trypsin auf Kallidinogen dargestellt. Vor der Einspritzung des Bradykinins am suspendierten Meerschweinchendarm muss der Darm für Trypsin desensibilisiert werden. Hebelübertragung beträgt 1:3, Badflüssigkeit ist 15 ccm.

HERSTELLUNG VON KALLIDIN

Dialysiertes, defibriniertes Rinderserum wird mit 1,95 %iger Essigsäure versetzt und zentrifugiert. Der Niederschlag wird verworfen. Der Überstand wird mit Kallikrein versetzt und zum Zeitpunkt der maximalen Kallidin-Entwicklung (20 Min.) mit 20 %iger Trichloressigsäure gefällt. Es wird zentrifugiert und der Niederschlag verworfen. Der Überstand wird ausgeäthert, dann neutralisiert man den Rest mit 1 n NaOH.

Zur weiteren Reinigung des Kallidins wird der letzte Überstand weiter mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der Niederschlag wird mit Barium zerlegt. Es wird

zentrifugiert. Aus dem Überstand wird das überschüssige Barium mit Schwefelsäure als Bariumsulfat gefällt.

HERSTELLUNG VON KALLIDINOGEN PRÄPARAT: Nr. 13/18/21

Rinderserum wird mit 1,5facher Menge Aqua. dest. verdünnt, dann mit 1,25 Essigsäure gefällt und zentrifugiert. Der Niederschlag wird verworfen, während der Überstand mit NaOH neutralisiert wird (Kallidinogenlösung).

HERSTELLUNG VON KALLIDINOGEN PRÄPARAT: Nr. 7/9

Rinderserum wird mit Ammonsulfat zu 40% gesättigt und zentrifugiert. Der Niederschlag wird aufgelöst und gegen fließendes Brunnenwasser dialysiert.

HEMMUNG DER WIRKUNG VON KALLIDIN, BRADYKININ, HISTAMIN, ACETYLCHOLIN, HYPERTENSIN UND SEROTONIN DURCH VERSCHIEDENE PHARMAKA

Die auf ihre Hemmwirkung zu prüfenden Stoffe wurden 1 bis 2 Minuten vor der gemessenen Kallidin-Bradykinin-Histamin-Acetylcholin-Hypertensin und Serotoninmenge in die Suspensionsflüssigkeit des isolierten Darmes gegeben.

1. Stoffe mit einem Benzolring

RESORCIN

0,1 g Resorcin und 2 ml Wasser.

Wie von der Kurve ersichtlich ist, hat 0,01 molares Resorcin keine hemmende Wirkung auf Kallidin, Bradykinin, Acetylcholin und Histamin, während die hohe Konzentration von Resorcin (0,02 molar) Kallidin und Bradykinin zu etwa 25 % hemmt.

Histamin wird durch 0,02 molares Resorcin zu 60% gehemmt; diese Hemmung ist reversibel.

Acetylcholin, Serotonin und Hypertensin bleiben dabei unbeeinflusst.

A₁ 1. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ

2. 3 γ Histamin

3. 1,0 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein (2 KE)

4. 0,8 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin (25 γ)

5. 0,01 molares Resorcin

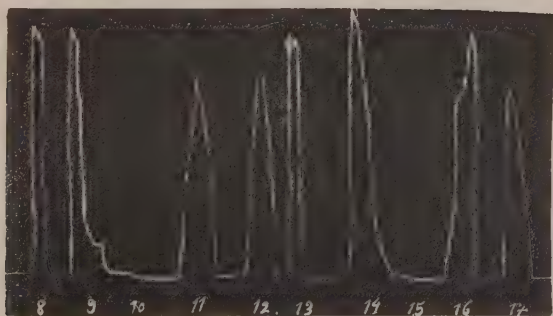
6. 1,0 ml Kallidin

7. 0,8 ml Bradykinin



A₁

- A₂
- 8. 3 μ Histamin
 - 9. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 - 10. 0,01 molares Resorcin
 - 11. 1,0 ml Kallidin
 - 12. 3 μ Histamin
 - 13. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 - 14. 0,8 ml Bradykinin
 - 15. 0,3 ml Resorcin = 0,01 molar
 - 16. 0,8 ml Bradykinin
 - 17. 1,0 ml Kallidin



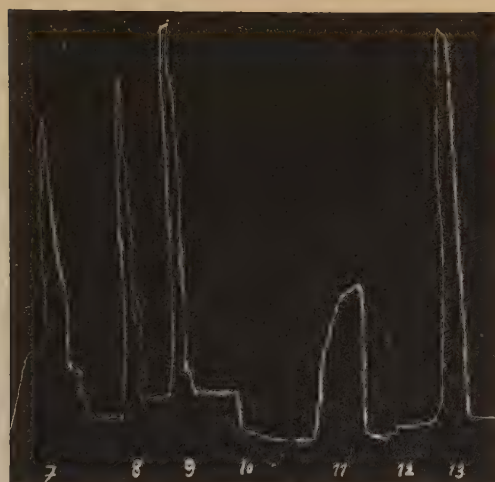
A₂

- B₁
1. 0,8 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen und 0,1 ml Trypsin)
 2. 1,0 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein)
 3. 0,02 molares Resorcin
 4. 1,0 ml Kallidin
 5. 0,8 ml Bradykinin
 6. 0,02 molares Resorcin



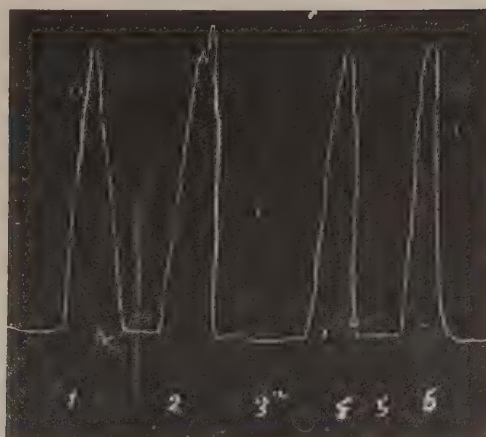
B₁

- B₂
7. 0,8 ml Bradykinin
 8. 1 γ Histamin
 9. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 10. 0,02 molares Resorcin
 11. 1 γ Histamin
 12. 0,02 molares Resorcin
 13. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ



B₂

- C
1. 0,1 ml Serotonin = 1 γ
 2. 0,2 ml Hypertensin = 1 γ
 3. 0,02 moles Resorcin
 4. 0,1 ml Serotonin = 1 γ
 5. 0,02 moles Resorcin
 6. 0,2 ml Hypertensin = 1 γ



C

RESULTAT

Von allen Substanzen mit einem Benzolring wie Phenol, Resorcin, Benzol, Acidum-Acetyl-Salicylicum, Anissäure, Vanilinsäure, Gentsinsäure, Gallussäure, Sympatol, Pervitin, Anilin, Phenacetin, Norephedrin, die auf Hemmwirkung für Kallidin, Bradykinin, Hypertensin, Serotonin, Histamin und Acetylcholin geprüft wurden, ist nur Resorcin wirksam gewesen.

Resorcin hemmt Kallidin und Bradykinin in einer 0,02 molaren Lösung zu 25% und Histamin zu 60%, während die anderen Substanzen wie Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin nicht beeinflusst wurden.

Resorcin ist ein Meta-Dioxybenzol und hat ein Molekulargewicht von 110,11.

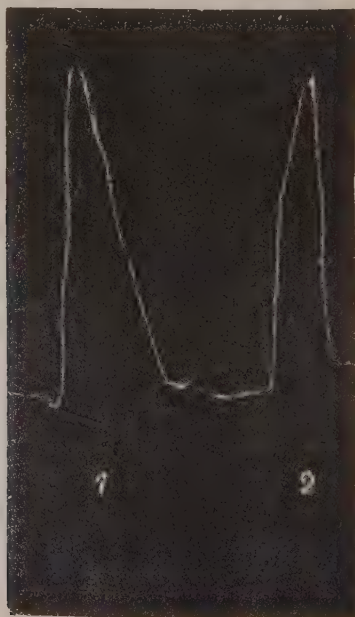
II. Stoffe mit zwei Benzolringen (Naphthalinkern)

a) Naphthalin

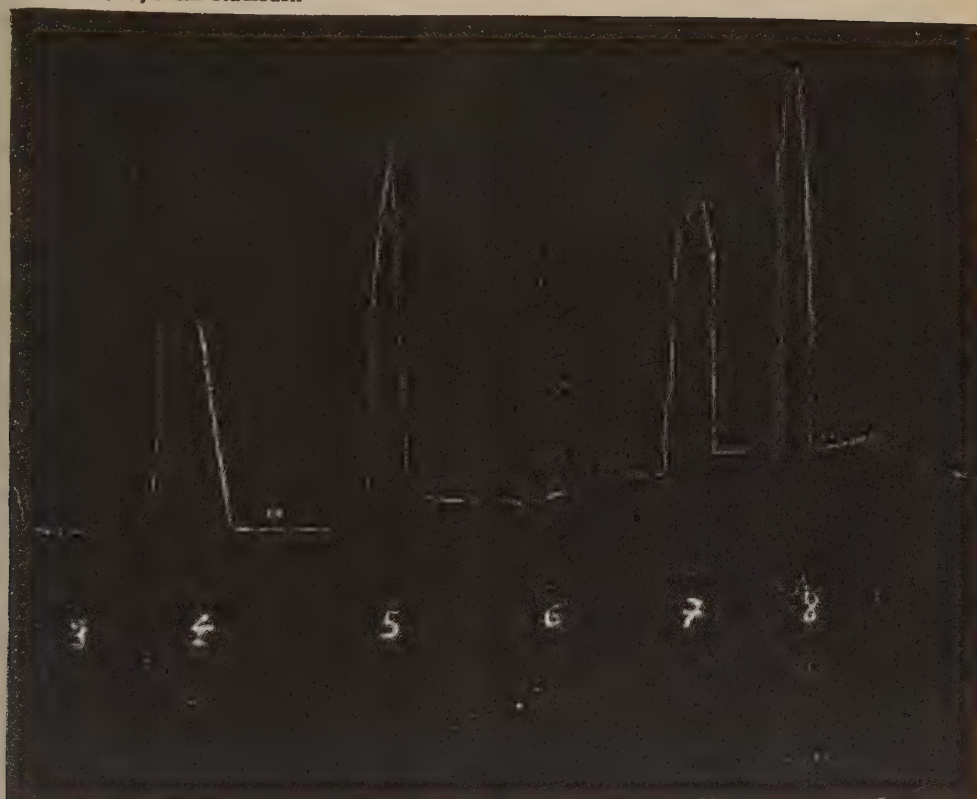
0,1 g Naphthalin und 5 ml Wasser

0,002 molare Lösung wurde eingespritzt. Wie die Kurven zeigen, werden nur Kallidin und Bradykinin zu 25% gehemmt; diese Hemmung ist reversibel.

- A₁
1. 0,5 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 und 0,2 ml Kallikrein (2 KE)
 2. 0,5 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 u. 0,1 ml Trypsin (25)

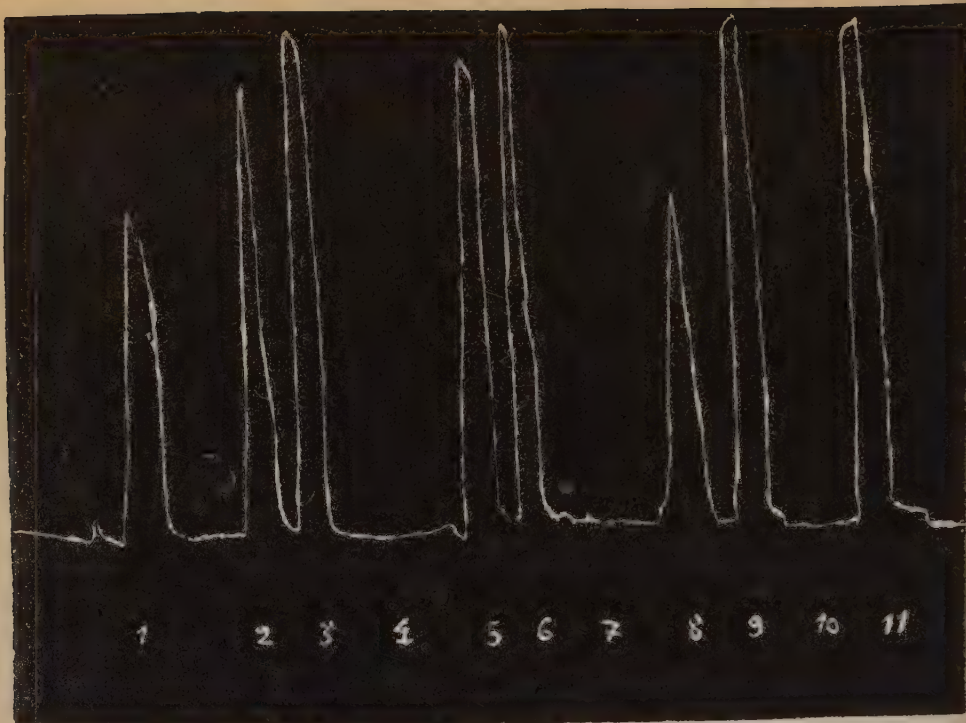


- A₂
3. 0,002 molaes Naphthalin
 4. 0,5 ml Kallidin
 5. 0,5 ml Bradykinin
 6. 0,002 molaes Naphthalin
 7. 0,5 ml Bradykinin
 8. 0,5 ml Kallidin



A₂

- B
1. 0,1 ml Serotonin = 1 γ
 2. 0,5 γ Histamin
 3. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ .
 4. 0,002 molaes Naphthalin
 5. 0,5 γ Histamin
 6. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 7. 0,002 molaes Naphthalin
 8. 0,1 ml Serotonin = 1 γ
 9. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 10. 0,002 molaes Naphthalin
 11. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ



B

- C
1. 0,8 ml Kallidin (5 ml Serum und 0,2 ml Kallikrein (2 KE)
 2. 0,4 ml Hypertensin = 2 γ
 3. 0,002 molares Naphthalin
 4. 0,8 ml Kallidin
 5. 0,4 ml Hypertensin = 2 γ
 6. 0,002 molares Naphthalin
 7. 0,4 ml Hypertensin = 2 γ
 8. 0,8 ml Kallidin
 9. 0,002 molares Naphthalin
 10. 0,4 ml Hypertensin = 2 γ



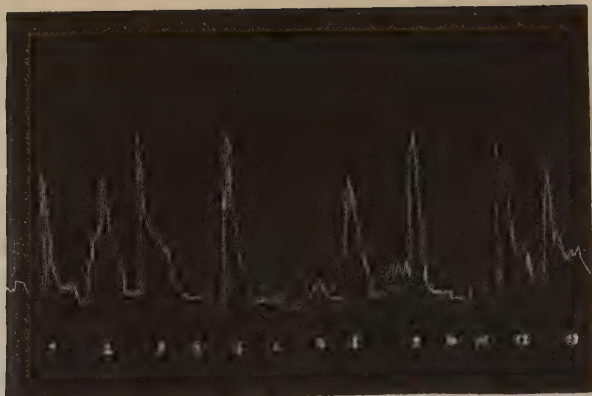
C

b) Naphthylamin

0,1 gr Naphthylamin und 5 ml Wasser

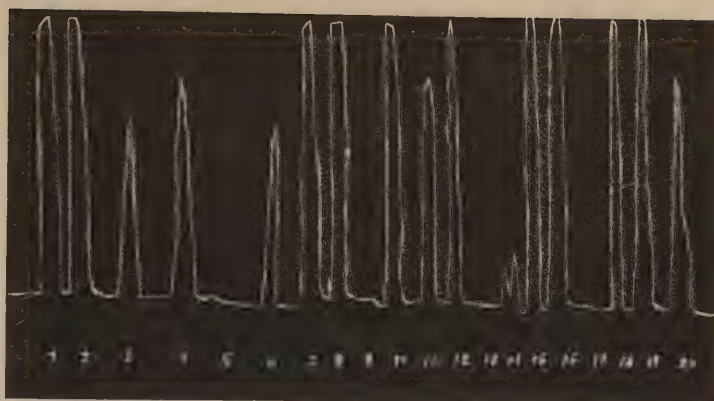
0,0014 molare Lösung hemmt Kallidin und Bradykinin zu 95%, während Acetylcholin, Histamin, Hypertensin und Serotonin nicht gehemmt werden. Die Hemmung ist reversibel.

- A
1. 0,8 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 2. 0,5 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,1 ml Trypsin) (25 μ)
 3. 2 μ Histamin
 4. 0,0014 molares Naphthylamin
 5. 2 μ Histamin
 6. 0,0014 molares Naphthylamin
 7. 0,8 ml Kallidin
 8. 0,5 ml Bradykinin
 9. 2 μ Histamin
 10. 0,0014 molares Naphthylamin
 11. 0,5 ml Bradykinin
 12. 2 μ Histamin
 13. 0,8 ml Kallidin



A

- B
1. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 2. 2 μ Histamin
 3. 0,2 ml Hypertensin = 1 μ
 4. 1,0 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 u.
0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 5. 0,0014 molares Naphthylamin
 6. 0,2 ml Hypertensin = 1 μ
 7. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 8. 2 μ Histamin
 9. 0,0014 molares Naphthylamin
 10. 2 μ Histamin
 11. 1,0 ml Kallidin
 12. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 13. 0,0014 molares Naphthylamin
 14. 1,0 ml Kallidin
 15. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 16. 2 μ Histamin
 17. 0,2 ml Naphthylamin = 0,0014 molar
 18. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 19. 2 μ Histamin
 20. 1,0 ml Kallidin



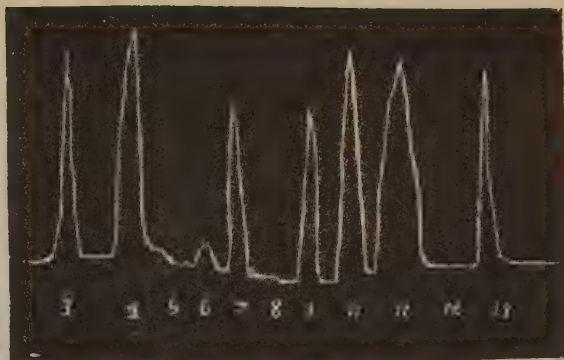
B

- $\underline{C}_1$ 1. 0,6 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 9 und
0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
2. 0,1 ml Hypertensin = 5 μ

- $\underline{C}_2$ 3. 0,1 ml Serotonin = 1 μ
4. 0,6 ml Kallidin
5. 0,0014 molares Naphthylamin
6. 0,6 ml Kallidin
7. 0,1 ml Serotonin = 1 μ
8. 0,0014 molares Naphthylamin
9. 0,1 ml Serotonin = 1 μ
10. 0,6 ml Kallidin
11. 0,1 ml Hypertensin = 5 μ
12. 0,0014 molares Naphthylamin
13. 0,1 ml Hypertensin = 5 μ



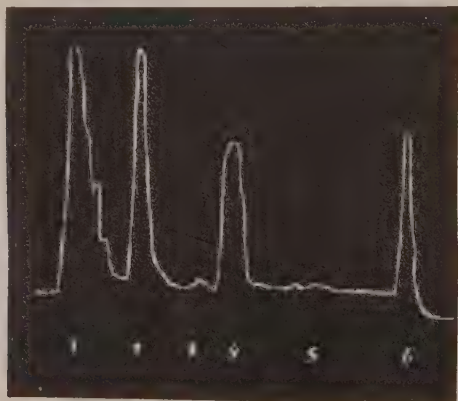
C₁



C₂

0,0007 molare Lösung von Naphthylamin gibt eine 45%ige Hemmung von Kallidin und Bradykinin.

- D
1. 0,8 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 2. 0,5 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)
 3. 0,0007 molares Naphthylamin
 4. 0,8 ml Kallidin
 5. 0,0007 molares Naphthylamin
 6. 0,5 ml Bradykinin



D

c) 1,3-Dioxynaphthalin

0,0008 molare Lösung von 1,3-Dioxynaphthalin gibt keine Hemmung von Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin.

- A₁
1. 2 γ Histamin
 2. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 3. 0,2 ml Hypertensin = 1 γ
 4. 0,2 ml Serotonin = 2 γ
- A₂
5. 0,7 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 6. 0,5 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)
 7. 0,0008 molares 1,3-Dioxynaphthalin
 8. 0,2 ml Hypertensin = 1 γ
 9. 0,0008 molares 1,3 Dioxynaphthalin
 10. 0,7 ml Kallidin
 11. 0,5 ml Bradykinin



A₁



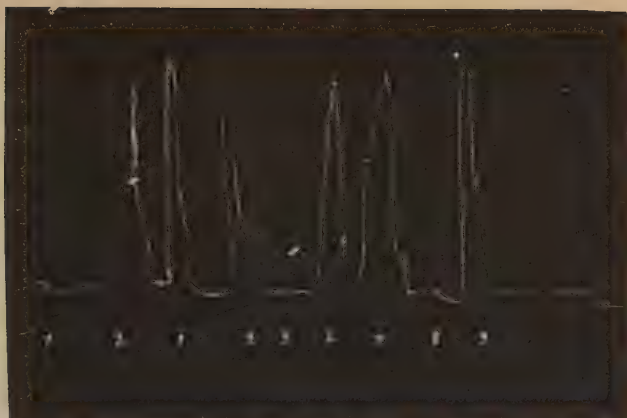
A₂

- A₃
12. 2 γ Histamin
 13. 0,0008 molares 1,3 Dioxynaphthalin
 14. 0,5 ml Bradykinin
 15. 0,7 ml Kallidin



A₃

- B
1. 0,0008 molares 1,3-Dioxynaphthalin
 2. 0,2 ml Serotonin = 2 μ
 3. 2 μ Histamin
 4. 0,1 ml Acetylcholin = 10
 5. 0,0008 molares 1,3-Dioxynaphthalin
 6. 2 μ Histamin
 7. 0,2 ml Serotonin = 2 μ
 8. 0,0008 1,3-Dioxynaphthalin
 9. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ

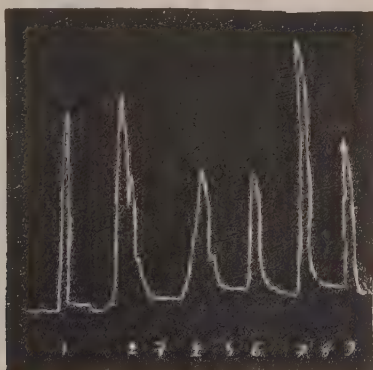


B

0,002 molare Lösung von 1,3-Dioxynaphthalin hemmt Kallidin und Bradykinin zu 50%, Histamin und Serotonin zu 45%. Diese Hemmung ist reversibel.

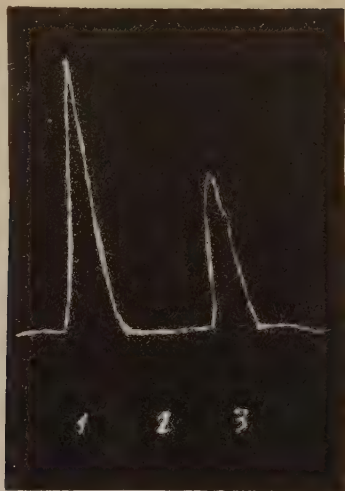
C

1. 0,7 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
2. 0,5 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
3. 0,002 molares 1,3-Dioxynaphthalin
4. 0,7 ml Kallidin
5. 0,002 molares 1,3-Dioxynaphthalin
6. 0,5 ml Bradykinin
7. 0,5 Histamin
8. 0,002 molares 1,3-Dioxynaphthalin
9. 0,5 μ Histamin



C

- D
1. 1 Serotonin
 2. 0,002 molares 1, 3-Dioxynaphthalin
 3. 1 Serotonin



D

Die hohe Konzentration von 1, 3-Dioxynaphthalin (0,004 molar) zeigt eine totale Hemmung von Kallidin und Bradykinin wenn sie nach der Substanz eingespritzt werden.

Histamin wird durch die gleiche Menge von 1, 3-Dioxynaphthalin zu 95% gehemmt, während Acetylcholin zu 20% gehemmt wird. 0,004 molare Lösung von 1, 3-Dioxynaphthalin hemmt Hypertensin zu 30%, Serotonin zu 95%.

- E₁
1. 2 γ Histamin
 2. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 3. 0,5 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)



E₁

- E₂
4. 0,6 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 5. 0,004 molares 1,3-Dioxynaphthalin
 6. 0,6 ml Kallidin
 7. 0,5 ml Bradykinin
 8. 0,004 molares 1,3-Dioxynaphthalin
 9. 0,5 ml Bradykinin
 10. 2 μ Histamin
 11. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 12. 0,004 molares 1,3-Dioxynaphthalin
 13. 2 μ Histamin
 14. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 15. 0,004 molares 1,3-Dioxynaphthalin
 16. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ



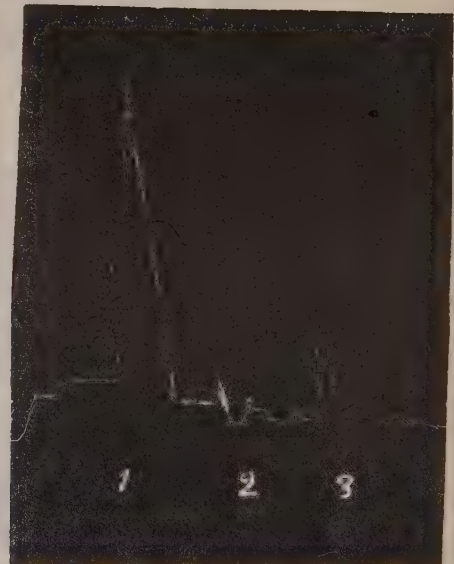
E₂

- F
1. 1 μ Hypertensin
 2. 0,004 molares 1,3-Dioxynaphthalin
 3. 1 μ Hypertensin



F

- G
1. 0,1 ml Serotonin = 1 μ
 2. 0,004 molaes 1,3-Dioxynaphthalin
 3. 0,1 ml Serotonin = 1 μ



G

RESULTAT

Von den geprüften Pharmaka mit einem Naphthalinkern auf Hemmwirkung für Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin sind nur Naphthalin, Naphthylamin, 1,3-Dioxynaphthalin wirksam.

Naphthalin hemmt Kallidin und Bradykinin in 0,002 molarer Lösung zu 25%, aber die anderen Substanzen wie Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin bleiben dabei unbeeinflusst.

0,0014 molare Lösung von Naphthylamin hat nur auf Kallidin und Bradykinin einen hemmenden Einfluss von 95%. Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin werden nicht gehemmt.

0,0007 molare Lösung von Naphthylamin hemmt nur Kallidin und Bradykinin zu 45%.

0,0008 molare Lösung von 1,3-Dioxynaphthalin hat keine hemmende Wirkung auf obengenannte Substanzen während 0,002 molare Lösung von 1,3-Dioxynaphthalin Kallidin und Bradykinin zu 50% Histamin und Serotonin zu 45% hemmt.

Hohe Konzentration z.B. 0,004 molare Lösung der Substanz gibt eine 100%ige Hemmung von Kallidin und Bradykinin, eine 95%ige Hemmung von Histamin und Serotonin, eine 20%ige Hemmung von Acetylcholin und eine 30%ige Hemmung von Hypertensin.

α -Nitrosonaphthol in 0,002 molarer Lösung, Flaviansäure in 0,0001 molare Lösung und α -Chlornaphthalin in 0,004 molarer Lösung haben auf die darmaktiven Substanzen keinen hemmenden Einfluss.

Die Hemmwirkungen sind reversibel, d. h. der Darm ist nach dem Spülen wieder unverändert ansprechbar.

Aus den Versuchen geht ferner hervor, dass die Rezeptoren für Kallidin und Bradykinin identisch sind, aber verschieden sind von denen für Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin.

III. Stoffe mit einem Chinolinkern

a) Chinolin

0,1 ccm Chinolin und 5 ccm Wasser.

Wie die Kurve zeigt, werden Kallidin und Bradykinin durch 0,003 molare Chinolinlösung zu 90% gehemmt; die Hemmung ist reversibel.

- A
1. 0,5 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 und 0,2 ml Kallikrein (2 KE)
 2. 0,5 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)
 3. 0,003 molares Chinolin
 4. 0,5 ml Bradykinin
 5. 0,5 ml Kallidin
 6. 0,003 molares Chinolin

7. 0,5 ml Kallidin

8. 0,5 ml Bradykinin



A

0,003 molare Chinolinlösung hemmt Serotonin und Histamin zu 95% und Hypertensin zu 100%.

Acetylcholin wird nicht beeinflusst.

B 1. 0,1 ml Serotonin = 1 γ

2. 2 γ Histamin

3. 0,003 molares Chinolin

4. 0,1 ml Serotonin = 1 γ

5. 1 γ Histamin

6. 0,003 molares Chinolin

7. 2 γ Histamin

8. 0,1 ml Serotonin = 1 γ



B

- C
1. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 μ
 2. 0,003 molares Chinolin
 3. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 μ

C



- D
1. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 2. 0,003 molares Chinolin
 3. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ

D



0,001 molare Chinolinlösung gibt eine 20%ige Hemmung von Kallidin, Bradykinin und Histamin. Hypertensin und Serotonin werden zu 25% gehemmt, während Acetylcholin nicht beeinflusst wird.

- E
1. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 2. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 μ
 3. 0,001 molares Chinolin
 4. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 μ
 5. 0,001 molares Chinolin
 6. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ

- F
1. 1 μ Histamin
 2. 0,001 molares Chinolin
 3. 1 μ Histamin



E

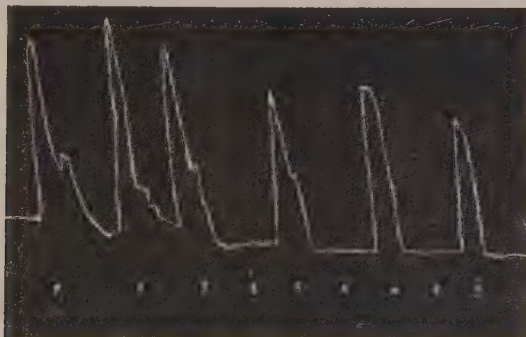


F

G

1. 0,1 ml Serotonin = 1 μ
2. 0,5 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 und 0,1 ml Trypsin) (25 μ)
3. 0,5 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 und 0,2 ml Kallikrein)(2 KE)
4. 0,001 molares Chinolin
5. 0,5 ml Kallidin
6. 0,001 molares Chinolin
7. 0,5 ml Bradykinin
8. 0,001 molares Chinolin
9. 0,1 ml Serotonin = 1 μ

G

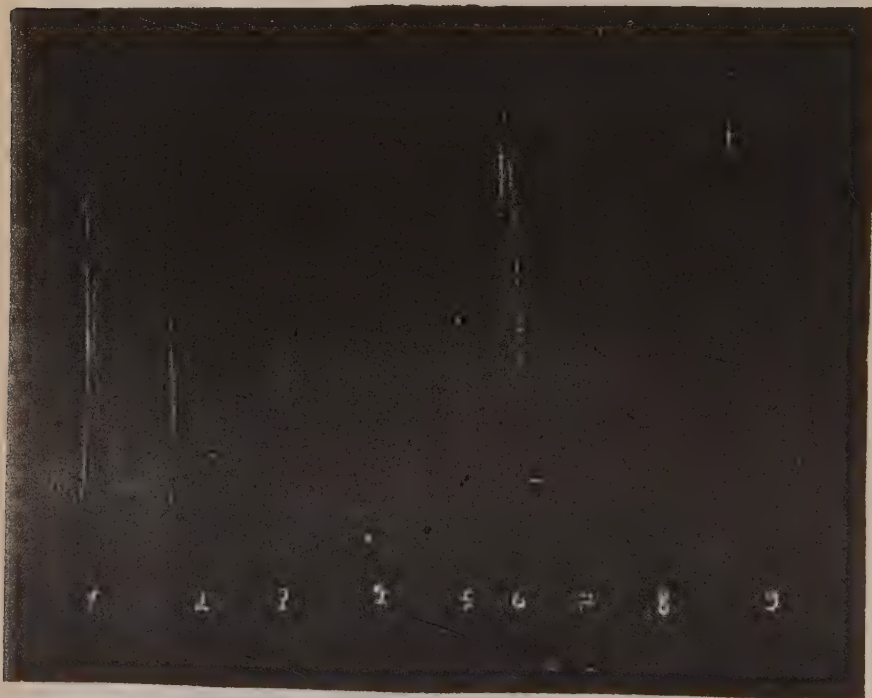


b) Chinaldin

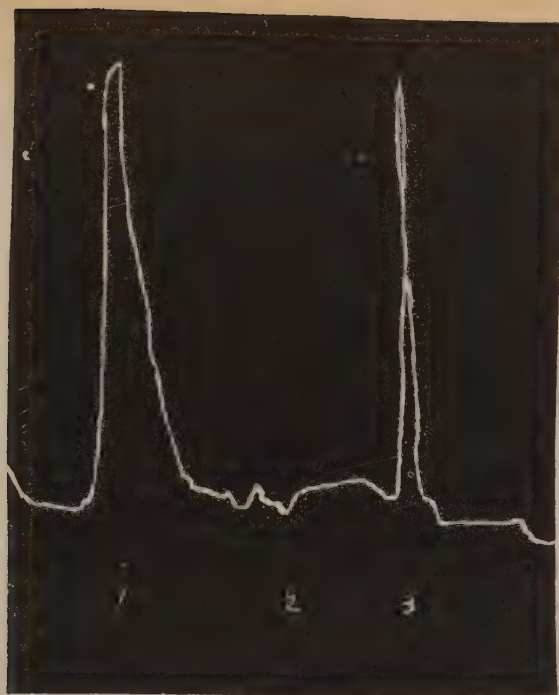
0,1 ml Chinaldin und 5 ml Wasser

0,0003 molare Lösung von Chinaldin hemmt Kallidin und Bradykinin zu 90%,
aber Histamin Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin werden nicht beeinflusst.
Diese Hemmung ist reversibel.

- A
1. 1,0 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 2. 0,6 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 3. 0,0003 molares Chinaldin
 4. 1,0 ml Kallidin
 5. 0,6 ml Bradykinin
 6. 1 μ Histamin
 7. 0,0003 molares Chinaldin
 8. 0,6 ml Bradykinin
 9. 1 μ Histamin



- B
1. 1 μ Histamin
 2. 0,0003 molares Chinaldin
 3. 1 μ Histamin

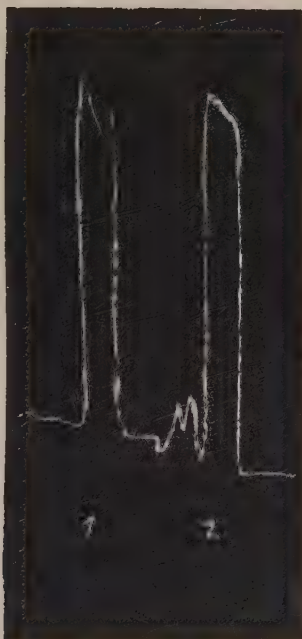


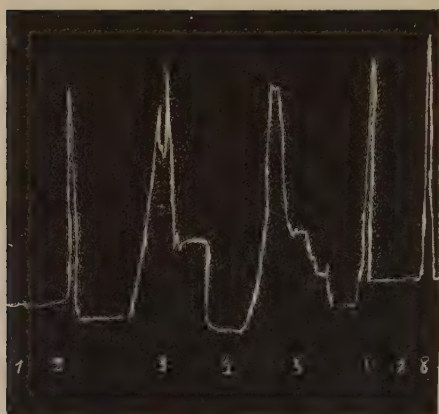
B

- C
1. 0,1 ml Serotonin = 1 γ
 2. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 γ

- D
1. 0,0003 molaes Chinaldin
 2. 0,1 ml Serotonin = 1 γ
 3. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 γ
 4. 0,0003 molaes Chinaldin
 5. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 γ
 6. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 7. 0,0003 molaes Chinaldin
 8. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ

C





D

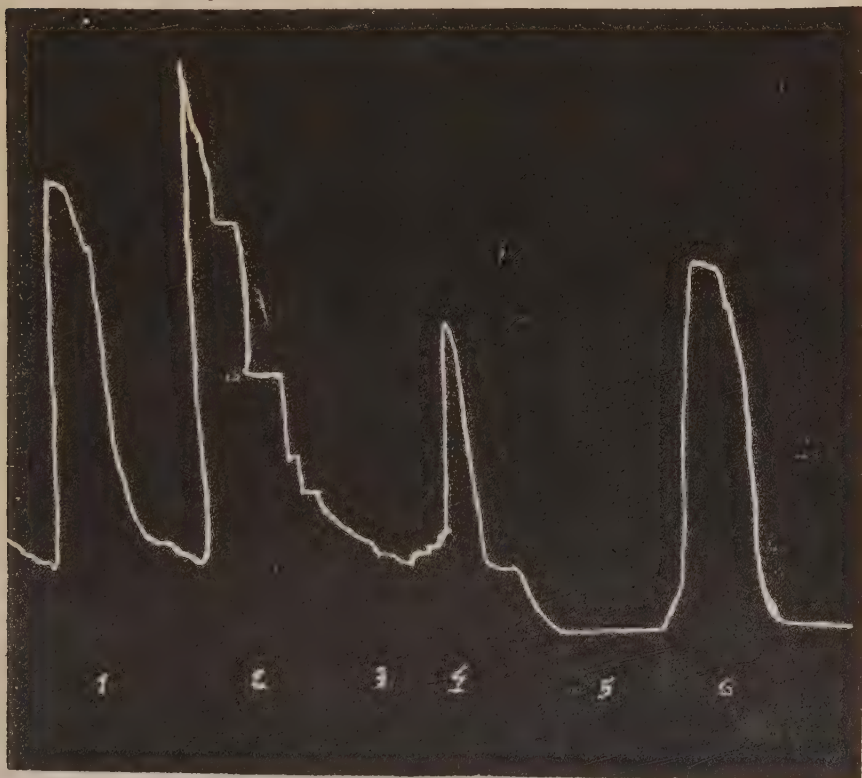
- E
1. 0,6 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)
 2. 0,0003 molares Chinaldin
 3. 0,6 ml Bradykinin



E

0,00015 molare Lösung von Chinaldin hemmt Kallidin und Bradykinin zu 45%

- F
1. 1,0 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 2. 0,6 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 3. 0,00015 molares Chinaldin
 4. 1,0 ml Kallidin
 5. 0,00015 molares Chinaldin
 6. 0,6 ml Bradykinin



F

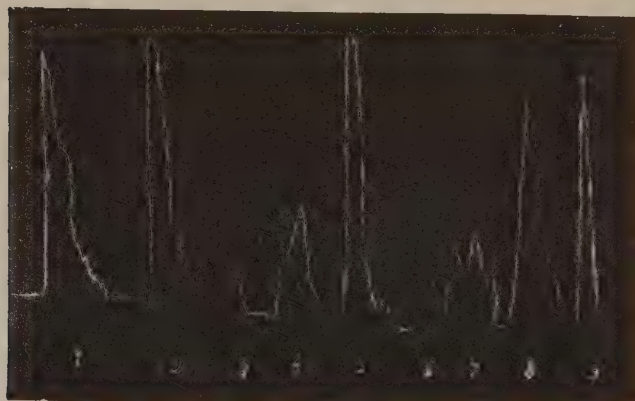
c) Chinosol

0,1 g Chinosol und 5 ml Wasser

0,0016 molare Lösung hemmt Kallidin und Bradykinin zu etwa 70%. Diese Hemmung ist reversibel.

Acetylcholin wird nicht beeinflusst. Histamin wird zu 100% gehemmt, während Serotonin zu 70% und Hypertensin zu 80% gehemmt werden.

- A
1. 0,5 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 2. 0,5 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 3. 0,0016 molares Chinosol
 4. 0,5 ml Kallidin
 5. 0,5 ml Bradykinin
 6. 0,0016 molares Chinosol
 7. 0,5 ml Bradykinin
 8. 0,5 ml Kallidin
 9. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ



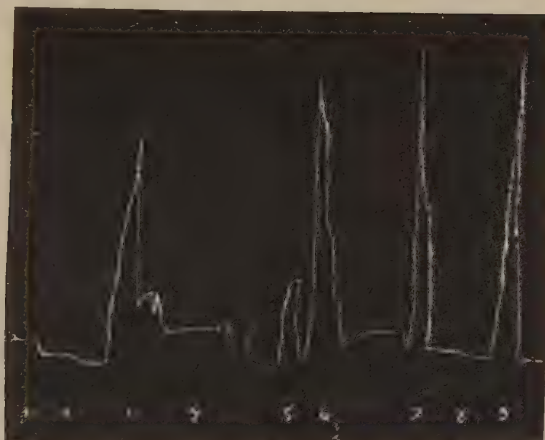
A

- B
1. 0,1 ml Serotonin = 1 μ
 2. 2 μ Histamin



B

- C
1. 0,0016 molares Chinosol
 2. 2 γ Histamin
 3. 0,1 ml Serotonin = 1 γ
 4. 0,0016 molares Chinosol
 5. 0,1 ml Serotonin = 1 γ
 6. 1 γ Histamin
 7. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 8. 0,0016 molares Chinosol
 9. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ



C

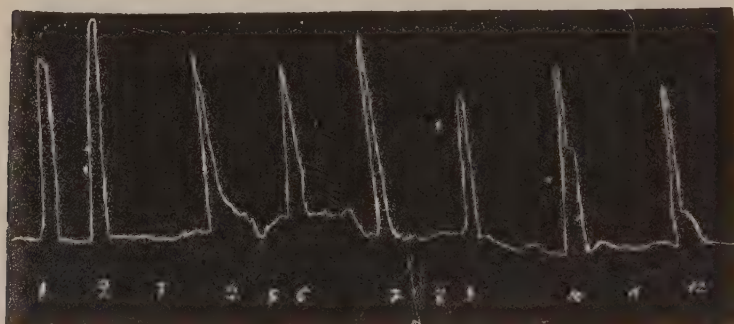
- D
1. 1 γ Hypertensin
 2. 0,0016 molares Chinosol
 3. 1 γ Hypertensin
 4. 0,0016 molares Chinosol
 5. 1,0 ml Kallidin



D

0,0004 molare Chinosol-Lösung gibt eine 10%ige Hemmung von Kallidin, Bradykinin und Serotonin; Histamin wird zu 25% gehemmt, Hypertensin zu 20%. Acetylcholin wird nicht beeinflusst.

- E
1. 0,5 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 2. 0,5 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 13 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)
 3. 0,0004 molares Chinosol
 4. 0,5 ml Bradykinin
 5. 0,0004 molares Chinosol
 6. 0,5 ml Kallidin
 7. 1 γ Histamin
 8. 0,0004 molares Chinosol
 9. 1 γ Histamin
 10. 0,1 ml Serotonin = 1 γ
 11. 0,0004 ml Chinosol
 12. 0,1 ml Serotonin = 1 γ



E

- F
1. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 2. 0,0004 molares Chinosol
 3. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 4. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 γ
 5. 0,0004 molares Chinosol
 6. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 γ



F

d) Chinin

0,1 g Chinin und 5 ml Wasser

0,0006 molare Chinin-Lösung hemmt Kallidin und Bradykinin zu 95%. Histamin wird zu 80% gehemmt, während Acetylcholin vollkommen gehemmt wird.

Hypertensin wird durch 0,0006 molare Chinin-Lösung nicht gehemmt, aber Serotonin wird zu 100% gehemmt. Die Hemmung durch Chinin ist reversibel.

- A₁ 1. 1 γ Histamin
- A₂ 2. 0,7 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)
3. 1,0 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
4. 0,0006 molares Chinin
5. 1,0 ml Kallidin
6. 0,7 ml-Bradykinin
7. 1 γ Histamin
8. 0,0006 molares Chinin
9. 1 γ Histamin

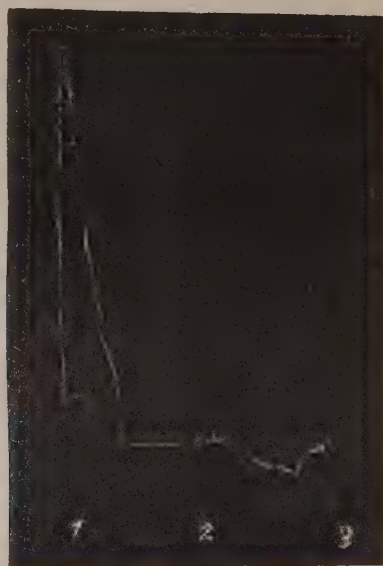


A₁

A₂

- B
1. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ
 2. 0,0006 molares Chinin
 3. 0,1 ml Acetylcholin = 10 γ

B



- C
1. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 γ
 2. 0,3 ml Serotonin = 3 γ
 3. 1 γ Histamin
 4. 0,0006 molares Chinin
 5. 0,3 ml Serotonin = 3 γ
 6. 1 γ Histamin
 7. 0,0006 molares Chinin
 8. 1 γ Histamin
 9. 0,3 ml Serotonin = 3 γ

10. 0,0006 molares Chinin

11. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 μ



C

0,0003 molare Lösung von Chinin hemmt Kallidin, Bradykinin zu 45%, Acetylcholin und Serotonin zu 50%, Histamin zu 40%. Die Hemmung ist reversibel.

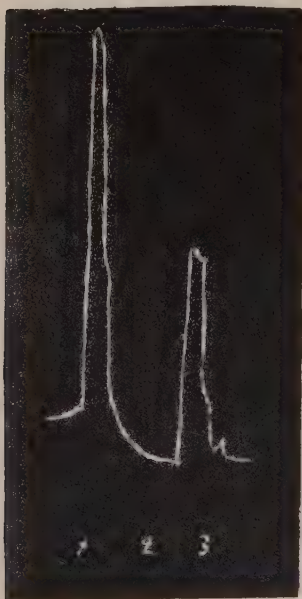
- D
1. 0,7 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 2. 1,0 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 3. 0,0003 molares Chinin
 4. 1,0 ml Kallidin
 5. 0,0003 molares Chinin
 6. 0,7 ml Bradykinin
 7. 1 μ Histamin
 8. 0,0003 molares Chinin
 9. 1 μ Histamin



D

- E
1. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 2. 0,0003 molares Chinin
 3. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ

- F
1. 0,3 ml Serotonin = 3 μ
 2. 0,0003 molares Chinin
 3. 0,3 ml Serotonin = 3 μ



E



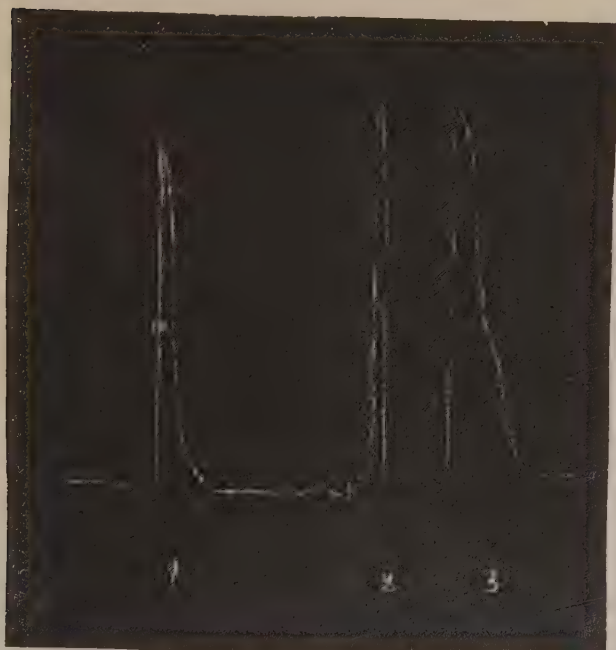
F

e) Papaverin

0,1 g Papaverin und 5 ml Wasser.

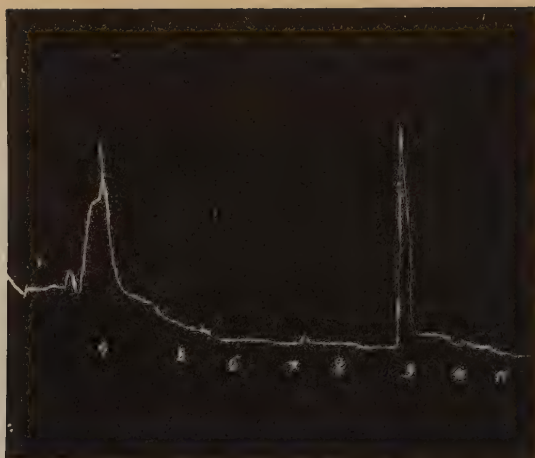
Wie aus der Kurve ersichtlich ist, tritt bei 0,0006 molarer Lösung eine sehr starke Hemmung von Kallidin, Bradykinin, Hypertensin, Serotonin, Histamin und Acetylcholin auf. Die Hemmung ist reversibel.

- A₁
1. 1 μ Histamin
 2. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 3. 0,2 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)



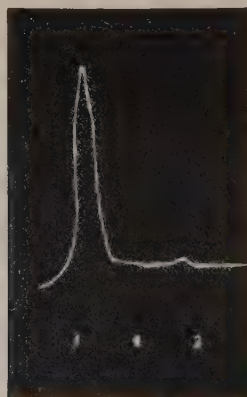
A₁

- A₂
4. 1,0 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 5. 0,0006 molares Papaverin
 6. 1,0 ml Kallidin
 7. 0,2 ml Bradykinin
 8. 1 μ Histamin
 9. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ
 10. 0,0006 molares Papaverin
 11. 0,1 ml Acetylcholin = 10 μ



A₂

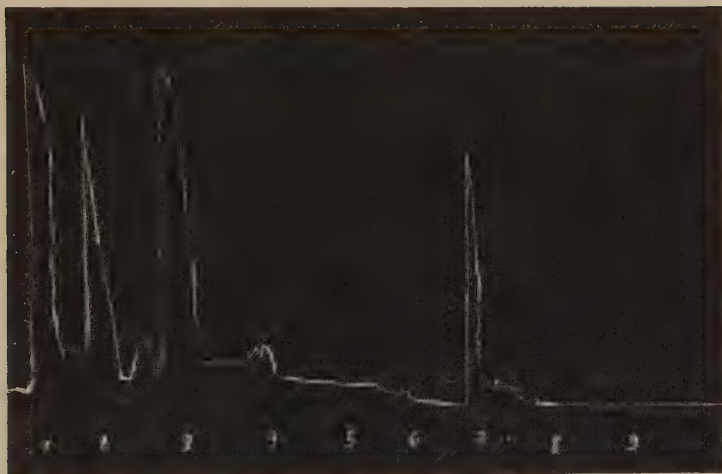
- B
1. 0,2 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 2. 0,0006 molares Papaverin
 3. 0,2 ml Bradykinin



B

- C
1. 1 μ Histamin
 2. 0,2 ml Serotonin = 200 μ
 3. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 μ
 4. 0,0006 molares Papaverin
 5. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 μ

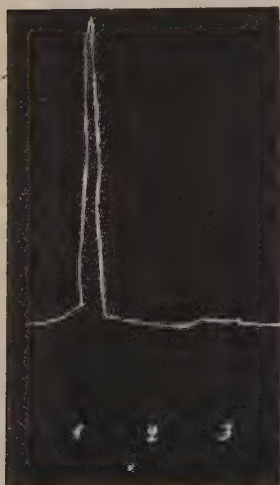
6. 0,2 ml Serotonin = 200 μ
7. 10 μ Acetylcholin
8. 0,0006 molares Papaverin
9. 1 μ Histamin



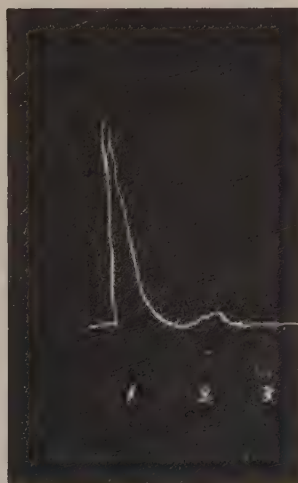
C

- D
1. 0,5 μ Histamin
 2. 0,0006 molares Papaverin
 3. 0,5 μ Histamin

- E
1. 1 μ Serotonin
 2. 0,0006 molares Papaverin
 3. 1 μ Serotonin



D

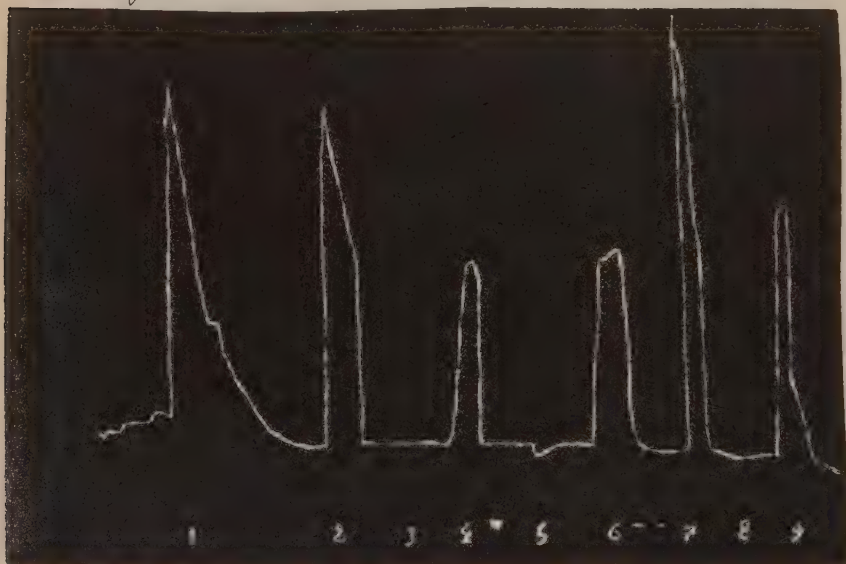


E

0,0003 molare Lösung von Papaverin hemmt Kallidin, Bradykinin, Histamin, Hypertensin und Serotonin zu 50%, Acetylcholin zu 45%.

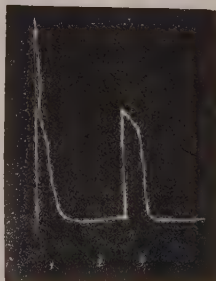
Die Hemmung ist reversibel

- F
1. 0,1 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 2. 0,5 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein = 2 KE)
 3. 0,0003 molares Papaverin
 4. 0,5 ml Kallidin
 5. 0,0003 molares Papaverin
 6. 0,1 ml Bradykinin
 7. 10 μ Acetylcholin
 8. 0,0003 molares Papaverin
 9. 10 μ Acetylcholin



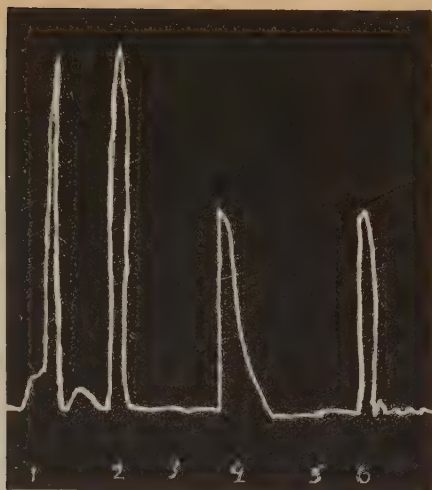
F

- G
1. 0,5 μ Histamin
 2. 0,0003 molares Papaverin
 3. 0,5 μ Histamin



G

- H
1. 1 μ Serotonin
 2. 0,5 μ Hypertensin
 3. 0,0003 molares Papaverin
 4. 0,5 μ Hypertensin
 5. 0,0003 molares Papaverin
 6. 1 μ Serotonin



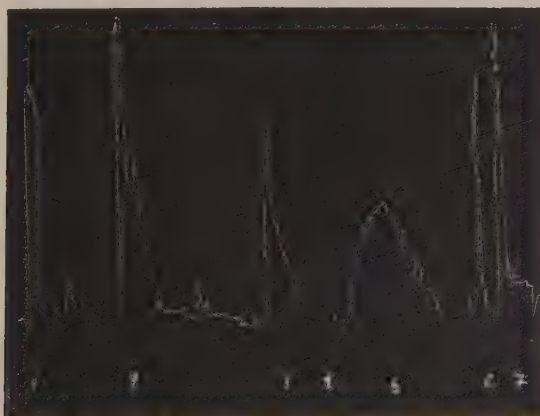
H

f) Cinchonin

0,1 g Cinchonin und 5 ml Wasser

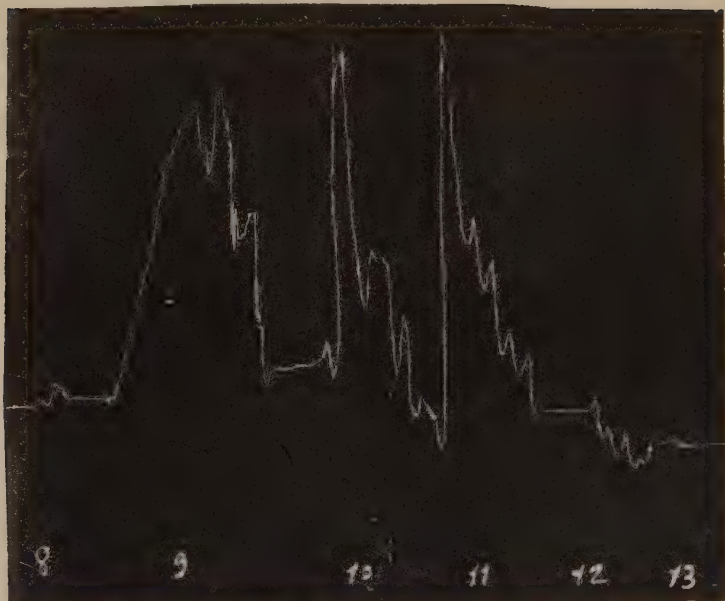
0,0012 molare Cinchonin-Lösung hemmt Kallidin, Bradykinin und Acetylcholin zu 40%, Histamin zu 100%.

- A
-1
1. 1 μ Histamin
 2. 0,6 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 3. 1,0 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen Präp. Nr. 7 und 0,2 ml Kallikrein = 2 KE)
 4. 0,0012 molares Cinchonin
 5. 1,0 ml Kallidin
 6. 0,6 ml Bradykinin
 7. 1 μ Histamin



A₁

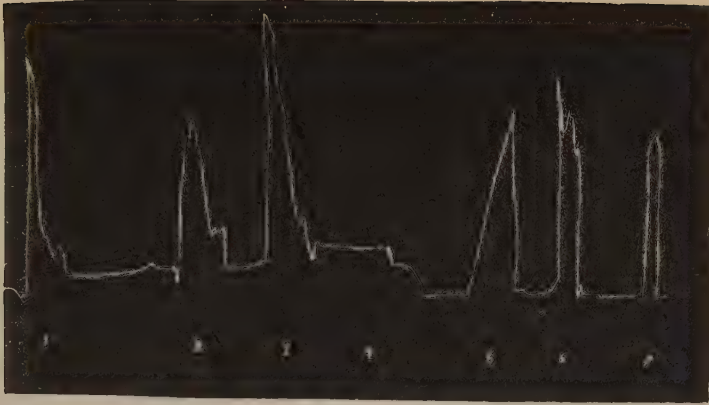
- A₂
8. 0,0012 molares Cinchonin
 9. 0,6 ml Bradykinin
 10. 1 μ Histamin
 11. 1,0 ml Kallidin
 12. 0,0012 molares Cinchonin
 13. 1 μ Histamin



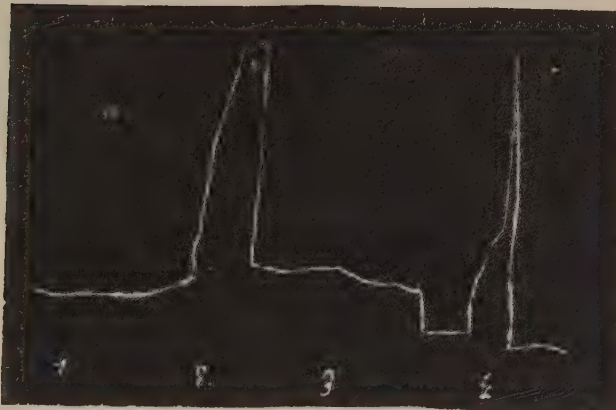
A₂

- B
1. 10 μ Acetylcholin
 2. 1 μ Hypertensin
 3. 1 μ Serotonin
 4. 0,0012 molares Cinchonin
 5. 1 μ Serotonin
 6. 10 μ Acetylcholin
 7. 1 μ Hypertensin

- C
1. 0,0012 molares Cinchonin
 2. 10 μ Acetylcholin
 3. 0,0012 molares Cinchonin
 4. 1 μ Hypertensin



B



C

0,0003 molares Cinchonin hemmt Kallidin und Bradykinin zu 10%, Histamin zu 25%.

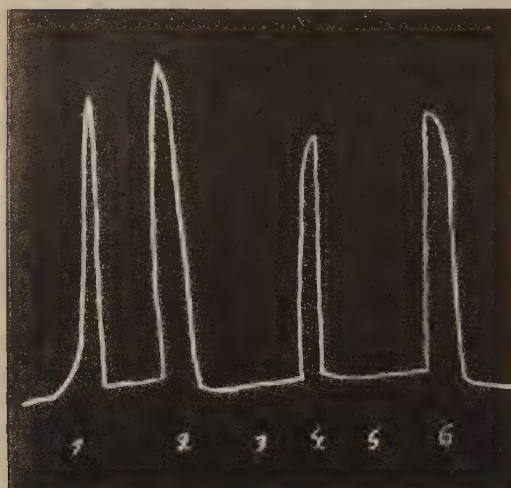
Diese Hemmung ist reversibel.

- D
1. 0,5 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein = 2 KE)
 2. 0,6 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)
 3. 0,0003 molares Cinchonin
 4. 0,5 ml Kallidin

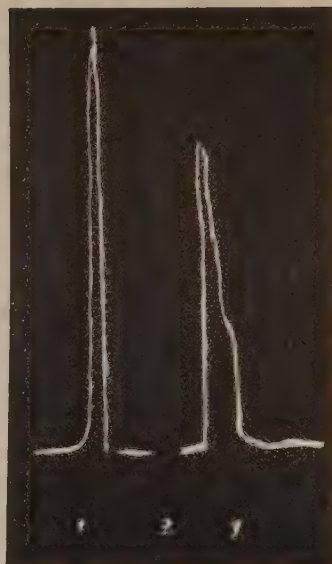
5. 0,0003 molares Cinchonin

6. 0,6 ml Bradykinin

- E
1. 0,8 γ Histamin
 2. 0,0003 molares Cinchonin
 3. 0,8 γ Histamin



D



E

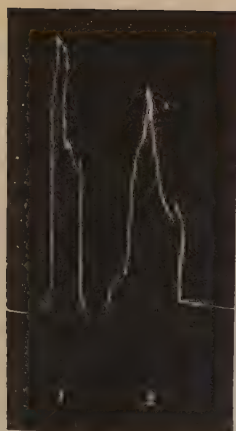
g) Emetin

0,1 g Emetin und 5 ml Wasser.

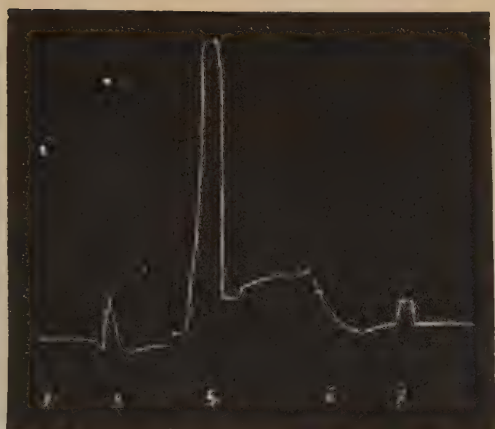
0,0004 molare Emetin-Lösung hemmt Kallidin und Bradykinin zu 95%; Histamin wird ebenfalls sehr stark gehemmt (100%). Serotonin wird zu 60% gehemmt. Acetylcholin zu 40%, während Hypertensin unbeeinflusst bleibt.

- A₁
1. 0,1 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)
 2. 0,3 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein = 2 KE)

- A₂
3. 0,0004 molares Emetin
 4. 0,3 ml Kallidin
 5. 0,1 ml Bradykinin
 6. 0,0004 molares Emetin
 7. 0,1 ml Bradykinin



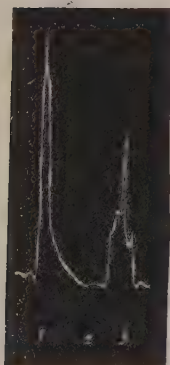
A₁



A₂

- B
1. 10 μ Acetylcholin
 2. 0,0004 molares Emetin
 3. 10 μ Acetylcholin

- C
1. 1 μ Serotonin
 2. 1 μ Histamin
 3. 0,0004 molares Emetin
 4. 1 μ Histamin
 5. 0,0004 molares Emetin
 6. 1 μ Serotonin



B



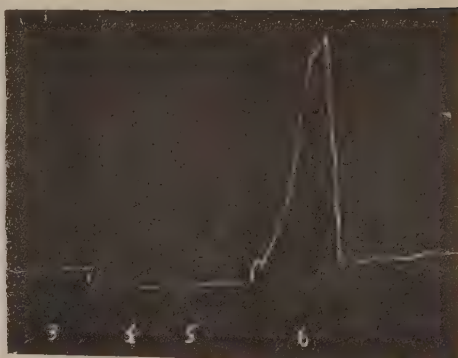
C

- D₁
1. 1 μ Histamin
 2. 0,5 μ Hypertensin

- D₂
3. 0,0004 molares Emetin
 4. 1 μ Histamin
 5. 0,0004 molares Emetin
 6. 0,5 μ Hypertensin



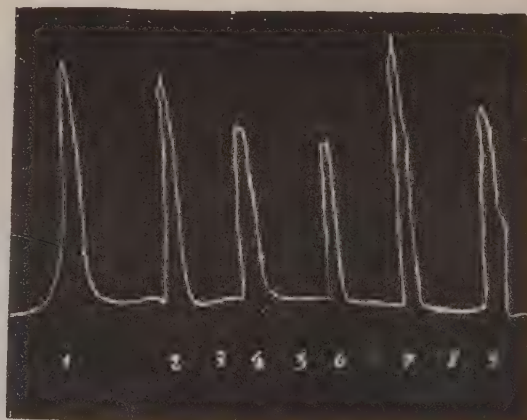
D₁



D₂

0,0001 molares Emetin gibt eine 20%ige Hemmung von Kallidin und Bradykinin und eine 25%ige Hemmung von Histamin.

- E
1. 0,1 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 2. 0,3 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein = 2 KE)
 3. 0,0001 molares Emetin
 4. 0,1 ml Bradykinin
 5. 0,0001 molares Emetin
 6. 0,3 ml Kallidin
 7. 0,5 μ Histamin
 8. 0,0001 molares Emetin
 9. 0,5 μ Histamin



E

RESULTAT

Die Pharmaka mit einem Chinolinkern gehören zu der aktivsten Gruppe, deren Wirkung auf Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin bis jetzt geprüft worden ist.

Chinolin hat ein Molekulargewicht von 129, 15.

	<u>Hemmung in %</u>
Chinolin bewirkt in 0,003 molarer	
Lösung bei: Kallidin	95
Bradykinin	95
Histamin	95
Serotonin	95
Hypertensin	100
Acetylcholin	0

Chinolin bewirkt in 0,001 molarer	
Lösung bei: Kallidin	20
Bradykinin	20
Histamin	20
Serotonin	25
Hypertensin	25
Acetylcholin	-

Chinaldin hat ein Molekulargewicht von 143, 18, und trägt an der dritten Stelle des Chinolinkerns eine Methylgruppe.

Chinaldin bewirkt in 0,0003 molarer	
Lösung bei: Kallidin	90
Bradykinin	90
Histamin	0
Serotonin	0
Hypertensin	0
Acetylcholin	0

Chinaldin bewirkt in 0,00015 molarer	
Lösung bei: Kallidin	45
Bradykinin	45
Histamin	-
Serotonin	-
Hypertensin	-
Acetylcholin	-

Chinosol (8-Oxychinolin) hat ein Molekulargewicht von 145, 15.

Chinosol bewirkt in 0,0016 molarer	
Lösung bei: Kallidin	70

Hemmung in %

Bradykinin	70
Histamin	100
Serotonin	70
Hypertensin	80
Acetylcholin	0

Chinosol bewirkt in 0,0004 molarer

Lösung bei:	Kallidin	10
	Bradykinin	10
	Histamin	25
	Serotonin	10
	Hypertensin	20
	Acetylcholin	-

Chinin hat ein Molekulargewicht von 324,41. Es enthält in der 6. Stellung eine Oxy-Methylgruppe und in der 4. Stellung eine aromatische Seitenkette.

Chinin bewirkt in 0,0006 molarer

Lösung bei:	Kallidin	95
	Bradykinin	95
	Histamin	80
	Serotonin	100
	Hypertensin	0
	Acetylcholin	100

Chinin bewirkt in 0,0003 molarer

Lösung bei:	Kallidin	45
	Bradykinin	45
	Histamin	40
	Serotonin	50
	Hypertensin	-
	Acetylcholin	50

Cinchonin hat ein Molekulargewicht von 214,38; an der 4. Stellung im Chinolinkern trägt es eine Seitenkette.

Cinchonin bewirkt in 0,0012 molarer

Lösung bei:	Kallidin	40
	Bradykinin	40
	Histamin	100
	Serotonin	0
	Hypertensin	0
	Acetylcholin	40

		Hemmung in %
Cinchonin bewirkt in 0,0003 molarer		
Lösung bei:	Kallidin	10
	Bradykinin	10
	Histamin	25
	Serotonin	-
	Hypertensin	-
	Acetylcholin	-

Papaverin hat ein Molekulargewicht von 339,38; es enthält eine aromatische Seitenkette in der 1. Stellung und 2 Oxy-Methyl-Gruppen in der 6. und 7. Stellung.

Papaverin bewirkt in 0,0006 molarer		
Lösung bei:	Kallidin	100
	Bradykinin	100
	Histamin	100
	Serotonin	100
	Hypertensin	100
	Acetylcholin	100

Papaverin bewirkt in 0,0003 molarer		
Lösung bei:	Kallidin	50
	Bradykinin	50
	Histamin	50
	Serotonin	50
	Hypertensin	50
	Acetylcholin	50

Emetin hat ein Molekulargewicht von 480,63; es trägt eine komplizierte aromatische Seitenkette in der 1. Stellung und 2 Oxy-Methyl-Gruppen in der 6. und 7. Stellung.

Emetin bewirkt in 0,0004 molarer		
Lösung bei:	Kallidin	95
	Bradykinin	95
	Histamin	100
	Serotonin	60
	Hypertensin	0
	Acetylcholin	40

Emetin bewirkt in 0,0001 molarer		
Lösung bei:	Kallidin	20
	Bradykinin	20
	Histamin	25
	Serotonin	-

	<u>Hemmung in %</u>
Hypertensin	-
Acetylcholin	-

Kynurensäure hat ein Molekulargewicht von 159,18.
Sie hat keine hemmende Wirkung auf die obengenannten Substanzen.

Die Untersuchungen haben ergeben, dass Kallidin und Bradykin sich gegenüber den hemmenden Substanzen gleich verhalten. Dies ist eine weitere Stütze für die Annahme, dass die beiden Stoffe identisch sind.

Auch die Untersuchungen von Werle haben gezeigt, dass diese beiden Substanzen pharmakologisch und physiologisch-chemisch nicht voneinander zu trennen sind.

IV. Barbitursäurederivate

Die Vertreter der Barbitursäurederivate, wie z.B. Barbitursäure, Veronal, Luminal und Evipan haben überhaupt keine hemmende Wirkung auf Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin ausgeübt.

In der chemischen Struktur dieser Substanzen sieht man, dass bei Luminal und Evipan der Benzolkern vollkommen gesättigt ist, aber Barbitursäure und Veronal enthalten noch ungesättigte Doppelbindungen, die aber keine Fähigkeit zur Bindung und Inaktivierung von Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin zeigen.

V. Purinderivate

ADENIN

0,1 g Adenin und 5 ml Wasser.

Wie aus den Kurven ersichtlich ist, hat Adenin in verschiedenen Konzentrationen keine hemmende Wirkung auf Kallidin, Bradykinin, Histamin und Acetylcholin.

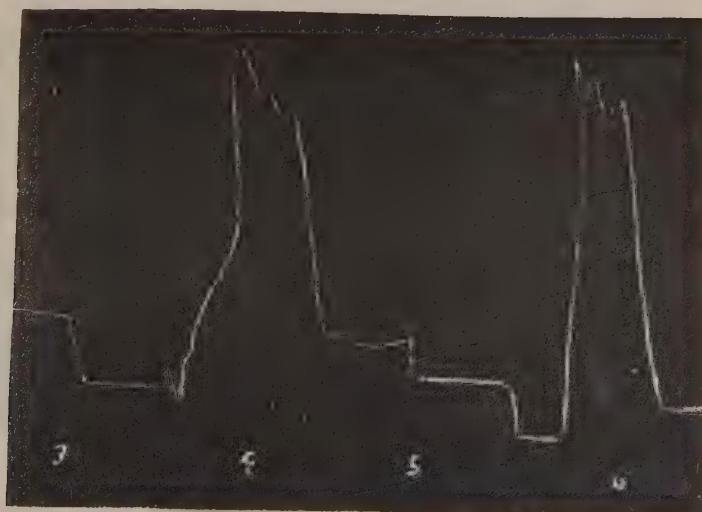
Aber 0,003 molare Adenin-Lösung hemmt Hypertensin zu 50% und Serotonin zu 40%. Diese Hemmungen sind reversibel.

- A₁
1. 0,2 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 γ)
 2. 0,4 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallidin = 2 KE)



A₁

- A₂
3. 0,003 molares Adenin
 4. 0,4 ml Kallidin
 5. 0,003 molares Adenin
 6. 0,2 ml Bradykinin



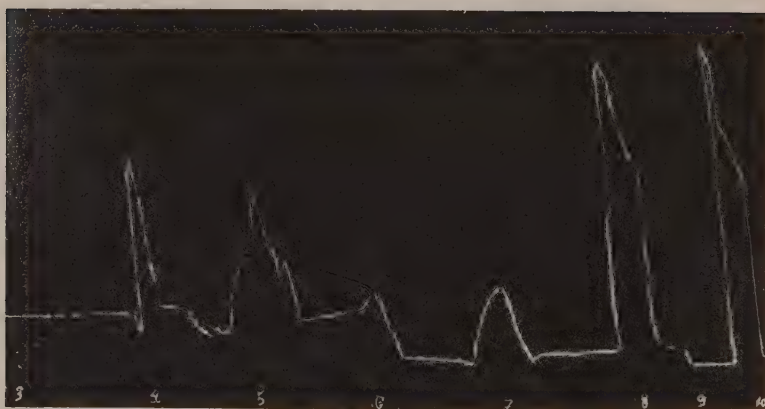
A₂

- B₋₁
1. 1 γ Serotonin
 2. 0,5 γ Hypertensin



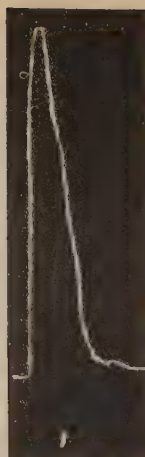
B₁

- B₋₂
3. 0,003 molares Adenin
 4. 1 γ Serotonin
 5. 0,5 γ Hypertensin
 6. 0,003 molares Adenin
 7. 0,5 γ Hypertensin
 8. 10 γ Acetylcholin
 9. 0,003 molares Adenin
 10. 10 γ Acetylcholin

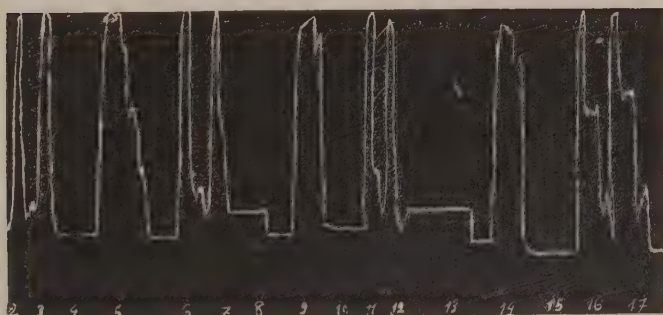


B₂

- $\underline{C_1}$ 1. 0,2 ml Kallidin
 $\underline{C_2}$ 2. 0,2 μ Histamin
 3. 10 μ Acetylcholin
 4. 0,005 molares Adenin
 5. 0,2 ml Kallidin
 6. 0,2 μ Histamin
 7. 10 μ Acetylcholin
 8. 0,005 molares Adenin
 9. 0,2 ml Kallidin
 10. 0,005 molares Adenin
 11. 0,2 μ Histamin
 12. 10 μ Acetylcholin
 13. 0,005 molares Adenin
 14. 0,2 ml Bradykinin
 15. 0,005 molares Adenin
 16. 10 μ Acetylcholin
 17. 0,2 μ Histamin



C_1



C_2

RESULTAT

Die Purinderivate wie z.B. Adenin und Coffein hemmen die Wirkung von Kallidin, Bradykinin, Histamin und Acetylcholin nicht. Adenin hemmt in 0,003 molarer Lösung die Wirkung von Hypertensin zu 50% und die der Serotonin zu 40%, während diese Substanzen in ihrer Wirkung durch Coffein nicht beeinflusst werden.

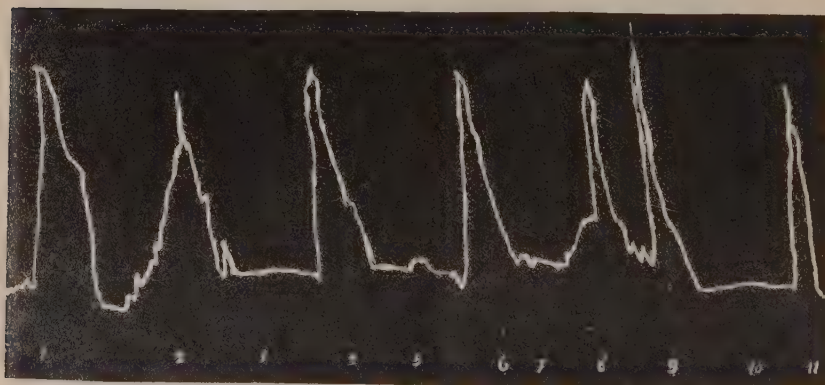
VI. Übrige Pharmaka

a) Bromural

0,1 g Bromural und 5 ml Wasser.

0,003 molare Lösung hemmt nicht Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin und Serotonin, wohl aber Hypertensin zu 60%; diese Hemmung ist reversibel.

- A
1. 0,5 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein = 2 KE)
 2. 0,2 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 3. 0,003 molares Bromural
 4. 0,5 ml Kallidin
 5. 0,003 molares Bromural
 6. 0,5 ml Kallidin
 7. 0,003 molares Bromural
 8. 0,2 ml Bradykinin
 9. 3 μ Histamin
 10. 0,003 molares Bromural
 11. 3 μ Histamin

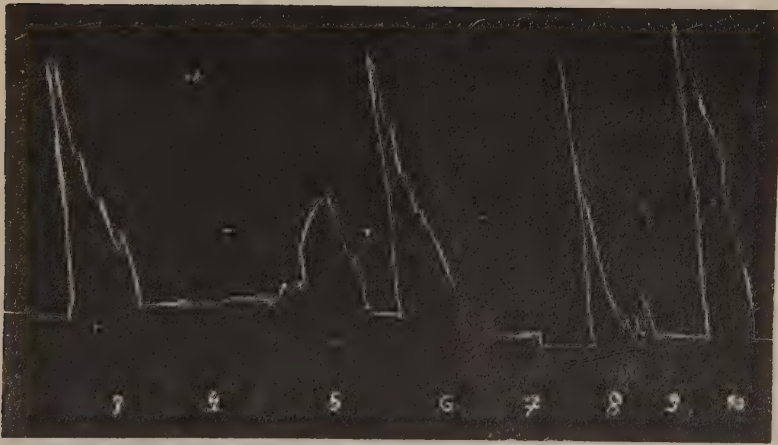


A

- B
-1
1. 1 μ Serotonin
 2. 10 μ Acetylcholin

- B_2
3. 1 μ Hypertensin
 4. 0,003 molares Bromural
 5. 1 μ Hypertensin
 6. 1 μ Serotonin
 7. 0,003 molares Bromural
 8. 1 μ Serotonin
 9. 0,003 molares Bromural
 10. 10 μ Acetylcholin

B_1



B_2

b) Coramin

0,001 molare Lösung von Coramin hemmt nur Hypertensin zu 20%, auf Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin und Serotonin ist es ohne Einfluss.

A₁

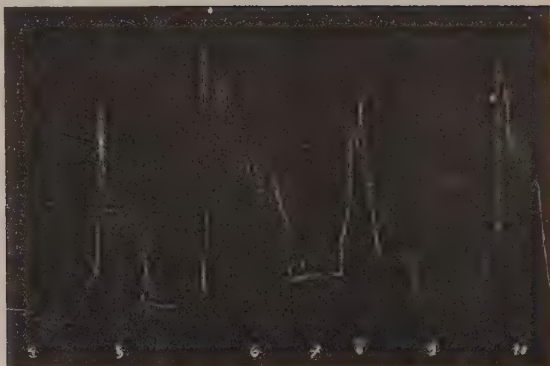
1. 0,1 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
2. 0,5 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein = 2 KE)
3. 0,3 μ Histamin



A₁

A₂

4. 0,001 molares Coramin
5. 0,5 ml Kallidin
6. 0,1 ml Bradykinin
7. 0,001 molares Coramin
8. 0,3 μ Histamin
9. 0,001 molares Coramin
10. 0,1 ml Bradykinin



A₂

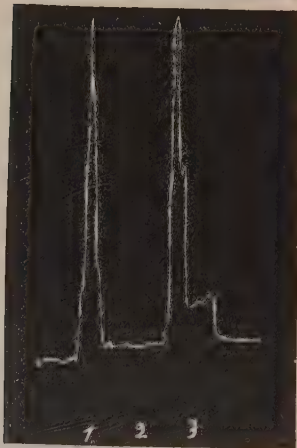
- B
1. 1μ Hypertensin
 2. 0,001 molares Coramin
 3. 1μ Hypertensin

B



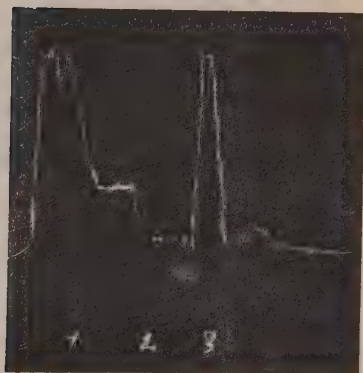
- C
1. 10μ Acetylcholin
 2. 0,001 molares Coramin
 3. 10μ Acetylcholin

C



- D
1. 4μ Serotonin
 2. 0,001 molares Coramin
 3. 4μ Serotonin

D

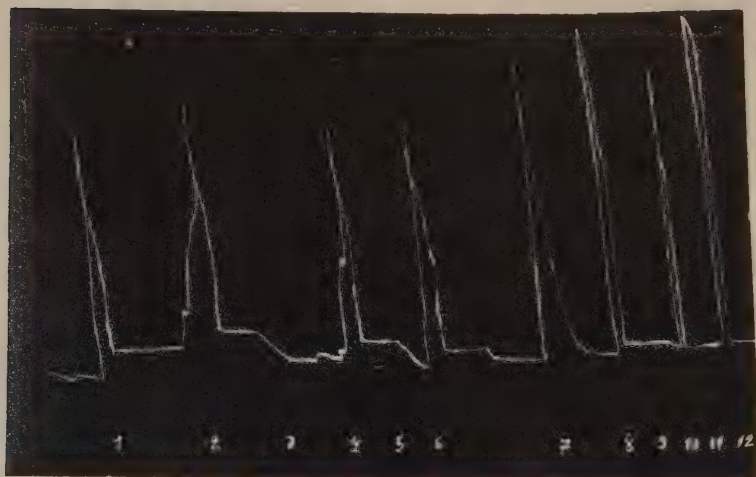


c) Lysergsäurediaethylamid

0,1 g Lysergsäurediaethylamid und 5 ml Wasser.

0,004 molare Lösung hat keinen Einfluss auf Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin und Serotonin, aber Hypertensin wird zu etwa 40% gehemmt.

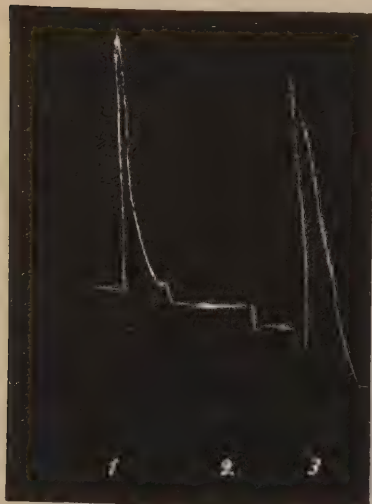
- A
1. 0,4 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 2. 0,8 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein = 2 KE)
 3. 0,004 molares Lysergsäurediaethylamid
 4. 0,8 ml Kallidin
 5. 0,004 molares Lysergsäurediaethylamid
 6. 0,4 ml Bradykinin
 7. 1 μ Histamin
 8. 10 μ Acetylcholin
 9. 0,004 molares Lysergsäurediaethylamid
 10. 1 μ Histamin
 11. 0,004 molares Lysergsäurediaethylamid
 12. 10 μ Acetylcholin



A

- B₁
1. 2 μ g Serotonin
 2. 0,004 molares Lysergsäurediäthylamid
 3. 2 μ g Serotonin

- B₂
1. 10 μ g Hypertensin
 2. 0,004 molares Lysergsäurediäthylamid
 3. 10 μ g Hypertensin



B₁



B₂

d) Arterenol

0,5 ml Arterenol und 5 ml Wasser.

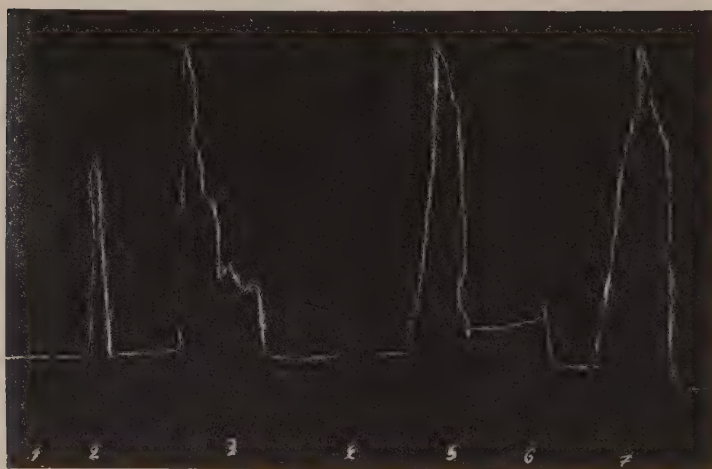
0,0001 molare Lösung hemmt nicht Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin und Serotonin während Hypertensin zu etwa 95% gehemmt wird.

- A
1. 10 Acetylcholin
 2. 0,2 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 3. 0,6 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein = 2 KE)



A

- B
1. 0,0001 molaes Arterenol
 2. 0,6 ml Kallidin
 3. 0,2 ml Bradykinin
 4. 0,0001 molaes Arterenol
 5. 10 μ Acetylcholin
 6. 0,0001 molaes Arterenol
 7. 0,2 ml Bradykinin



B

- C₁ 1. 0,5 γ Hypertensin
2. 1 γ Serotonin

- C₂ 3. 0,0001 molares Arterenol
4. 0,5 γ Hypertensin
5. 1 γ Serotonin
6. 0,0001 molares Arterenol
7. 1 γ Serotonin

C₁



C₂



- D 1. 1 γ Histamin
2. 0,0001 molares Arterenol
3. 1 γ Histamin

D



e) Pyribenzamin

2 Tabletten Pyribenzamin und 5 ml Wasser.

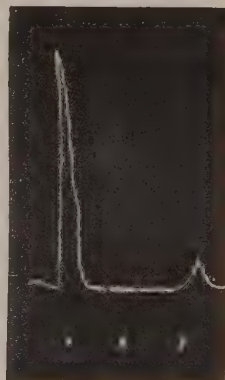
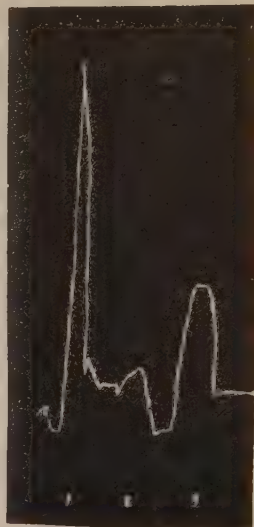
Pyribenzamin hemmt in 0,0008 molarer Lösung Kallidin und Bradykinin zu 100%, Histamin zu 90%, Hypertensin zu 100%, Acetylcholin zu 80% und Serotonin zu 90%.

0,0004 molare Lösung von Pyribenzamin hemmt Kallidin und Bradykinin zu 50%, Acetylcholin zu 40%, Hypertensin zu 50% und Serotonin zu 40%.

- A
1. 10 γ Acetylcholin
 2. 0,0008 molares Pyribenzamin
 3. 10 γ Acetylcholin

- B
1. 2 γ Histamin
 2. 0,8 ml Kallidin (2 ml Kallidinogen
Präp. Nr. 7 und
0,2 ml Kallikrein)
 3. 0,5 ml Bradykinin (2 ml Kallidinogen
Präp. Nr. 7 und
0,1 ml Trypsin = 25 γ)
 4. 0,0008 mol. Pyribenzamin
 5. 0,8 ml Kallidin
 6. 0,5 ml Bradykinin

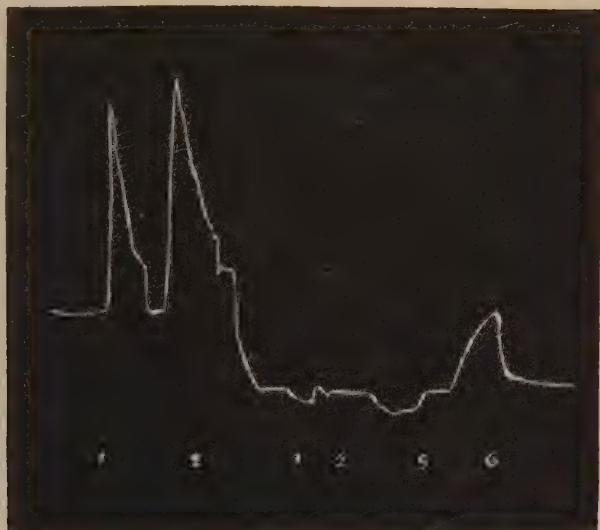
- C
1. 1 γ Histamin
 2. 0,0008 molares Pyribenzamin
 3. 1 γ Histamin



B

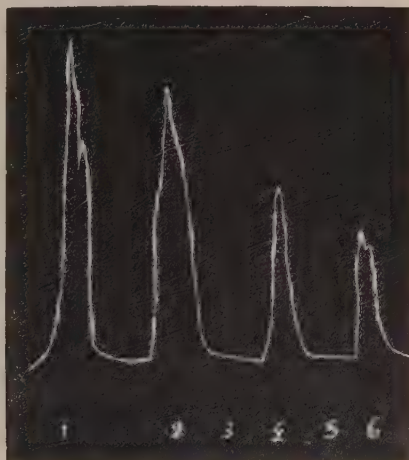
C

- D
1. 1 μ g Serotonin
 2. 2 μ g Hypertensin
 3. 0,0008 molares Pyribenzamin
 4. 2 μ g Hypertensin
 5. 0,0008 molares Pyribenzamin
 6. 1 μ g Serotonin



D

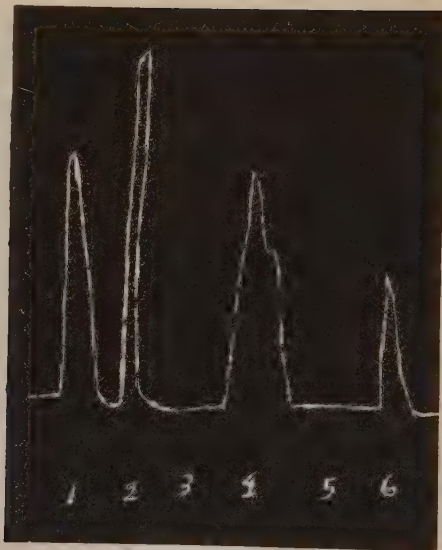
- E
1. 0,5 ml Bradykinin (5 ml Kallidinogen Präp. 21 und 0,1 ml Trypsin = 25 μ)
 2. 0,5 ml Kallidin (5 ml Kallidinogen Präp. Nr. 21 und 0,2 ml Kallikrein) (2 KE)
 3. 0,0004 molares Pyribenzamin
 4. 0,5 ml Bradykinin
 5. 0,0004 molares Pyribenzamin
 6. 0,5 ml Kallidin



E

- F
1. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 γ
 2. 10 γ Acetylcholin
 3. 0,0004 molares Pyribenzamin
 4. 10 γ Acetylcholin
 5. 0,0004 molares Pyribenzamin
 6. 0,1 ml Hypertensin = 0,5 γ

F



- G
1. 1 γ Serotonin
 2. 0,0004 molares Pyribenzamin
 3. 1 γ Serotonin



G

RESULTAT

Von den Substanzen dieser Gruppe ist Pyribenzamin gegenüber Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin wirksam gewesen. Bromural, Coramin, Lysergsäurediäthylamid und Arterenol wirkten nur auf Hypertensin.

0,0008 molares Pyribenzamin hemmt Kallidin, Bradykinin und Hypertensin zu 100%, Acetylcholin zu 60%, Serotonin zu 90% und Histamin zu 90%. Kleinere Mengen von Pyribenzamin z.B. 0,0004 molare Lösung ergibt eine 50%ige Hemmung von Kallidin, Bradykinin und Hypertensin und eine 40%ige Hemmung von Acetylcholin und Serotonin.

0,003 molares Bromural hat nur auf Hypertensin hemmenden Einfluss (60%), die anderen Substanzen werden nicht gehemmt.

0,001 molares Coramin (Nikotinsäure -N-N-Diäthylamid) hemmt Hypertensin zu etwa 20%, während die anderen Substanzen wie Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin nicht beeinflusst werden.

0,004 molares Lysergsäurediäthylamid hemmt Hypertensin zu 40%.

0,0001 molares Arterenol hemmt nur Hypertensin und zwar zu 95%.

Die anderen Pharmaka, deren hemmende Wirkung auf darmaktive Substanzen geprüft wurden, haben keine Hemmung verursacht. Diese Pharmaka waren Akridin, Kombetin, Peripherin, Erythrotetra-nitrat, Raupina, Effortil, Protocid, Phenantrolin, Phenyl-diamin, Dimethylaminobenzaldehyd, Diphenylamid, Nitroglycerin, Inulin, Piperidin, Pyridin, Calciumbromat, Kaliumbromat und Natriumbromat, Lobelin, Cardiazol, Cocain, Morphin, Antracen, Chyrosarolin, Phenyl-dimethyl-pyrazolon, Prostigmin, Secacornin und Nicotinsäureamid.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Es wird ein Überblick über die bisherigen Kenntnisse über die Hemmung der Wirkung von darmaktiven Substanzen vor allem Kallidin und Bradykinin durch verschiedene Pharmaka gegeben. Es wird festgestellt, dass die im Darm vorhandenen Rezeptoren für Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Serotonin und Hypertensin durch die gleichen Pharmaka in verschiedener Weise beeinflusst werden. Im allgemeinen sind die Rezeptoren spezialisierte Transformationsorgane, die schon auf geringste Energiezufuhr reagieren und in eine Erregung umzuwandeln vermögen.

Die Grundlagen für die verschiedenen Wahrnehmungen und Empfindungen durch Erregungsbildung und die Fortleitung der Erregung zu spezifischen Gehirnnerven sind in spezifischen Rezeptoren gegeben.

Es stellt sich meist heraus, dass dann die Lokalisation eines Einzelreizes scharf ist, wenn durch den Reiz mehrerer Rezeptoren gleichzeitig in unterschiedlicher Stärke getroffen sind. Bei diesem Fall wird nur die Erregung des am stärksten gereizten bis zum Zentrum fortgeleitet, die in den anderen führt zu Hemmung.

Die zentrale Erregung ist von einem Hemmungshof umgeben. Die Lokalisation des Reizes ist möglich. Aber wenn ein Rezeptor gereizt wird entsteht im Zentrum kein scharfer Gipfel, deshalb ist die Lokalisation des Reizes nicht möglich.

Über den Mechanismus der Hemmungsentstehung kann man bis jetzt nur Vermutungen äussern.

Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, dass die Wirkung der Substanzen Kallidin und Bradykinin durch hemmende Stoffe gleichartig beeinflusst wird, was damit übereinstimmt, dass die beiden Substanzen pharmakologisch und physiologisch - chemisch nicht voneinander unterschieden werden können.

Anhand der vorliegenden Versuchsergebnisse werden die darmaktiven Substanzen wie Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin durch hemmende Stoffe in verschiedener Weise beeinflusst. Dadurch ist eine Unterscheidung zwischen diesen Substanzen möglich. Von den Pharmaka mit einem Benzolring hat nur Resorcin eine hemmende Wirkung auf Kallidin, Bradykinin und Histamin während die Wirkung von Acetyl cholin, Hypertensin und Serotonin dabei nicht beeinflusst wird.

Von Naphthalinkerndervaten hemmen Naphthalin und Naphthylamin nur die Wirkung von Kallidin und Bradykinin, nicht aber die von Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin. 1, 3 Dioxynaphthalin hemmt in hoher Konzentration alle darmaktiven Substanzen.

Durch die Stoffe mit einem Chinolinkern wie Chinolin, Chinosol, Chinin, Papaverin, Cinchonin und Emetin wird die Wirkung von Kallidin, Bradykinin und Histamin gehemmt. Während Chinaldin nur auf Kallidin und Bradykinin einen hemmenden Einfluss hat, wird Histamin dadurch nicht beeinflusst.

Pyribenzamin wirkt auf sämtliche darmaktive Substanzen hemmend. Acetylcholin wird von Chinolinkerndervaten nur durch Chinin, Papaverin, Cinchonin und Emetin gehemmt. Chinolin und Chinosol sind auf Acetylcholin unwirksam, während sie Kallidin, Bradykinin, Histamin, Hypertensin und Serotonin hemmen.

Hypertensin und Serotonin werden ausser Chinolin und Chinosol durch Papaverin und Adenin in ihrer Wirkung gehemmt, während Emetin und Chinin nur auf Serotonin wirken und Hypertensin nicht beeinflussen. Ferner wirken Bromural, Coramin, Lysergsäurediäthylamid, Arterenol nur auf Hypertensin hemmend, andere Substanzen, wie Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin und Serotonin bleiben unverändert.

Die Hemmungen sind reversibel. Der Darm ist nach dem Spülen wieder unverändert ansprechbar.

Auch von Rocha é Silva wurde festgestellt, dass die Hemmstoffe für Bradykinin mit denen für Kallidin übereinstimmen.

Aus den Versuchen geht ferner hervor, dass die Rezeptoren für Kallidin und Bradykinin identisch sind, aber verschieden sind von denen für Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin.

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung der Stoffe und ihrer mo-

laren Konzentration, welche die darmaktiven Substanzen, insbesondere das Kallidin, zu hemmen vermögen.

Substanzen	Hemmung der Wirkung von:						
	Molarität	Kalli-	Brady-	Hista-	Acetyl-	Hyper-	Sero-
		din in %	kinin in %	min in %	cholin in %	tensin in %	tonin in %
Resorcin	0,02	25	25	60	0	0	0
Naphthalin	0,002	25	25	0	0	0	0
Naphthylamin	0,0014	95	95	0	0	0	0
Naphthylamin	0,0007	45	45	-	-	-	-
1,3-Dioxy-naphthalin	0,0008	0	0	0	0	0	0
1,3-Dioxy-naphthalin	0,002	50	50	45	-	-	45
1,3-Dioxy-naphthalin	0,004	100	100	95	20	30	95
Chinolin	0,003	95	95	95	0	100	95
Chinolin	0,001	20	20	20	0	25	25
Chinaldin	0,0003	90	90	0	0	0	0
Chinaldin	0,00015	45	45	-	-	-	-
Chinosol	0,0016	70	70	100	-	80	70
Chinosol	0,0004	10	10	25	0	20	10
Chinin	0,0006	95	95	80	100	0	100
Chinin	0,0003	45	45	40	50	-	50
Papaverin	0,0006	100	100	100	100	100	100
Papaverin	0,0003	50	50	50	50	50	50
Cinchonin	0,0012	40	40	100	40	0	0
Cinchonin	0,0003	10	10	25	-	-	-
Emetin	0,0004	95	95	100	40	0	60
Emetin	0,0001	20	20	25	-	-	-
Adenin	0,003	0	0	0	0	50	40
Adenin	0,005	0	0	0	0	-	-
Bromural	0,003	0	0	0	0	60	0
Coramin	0,001	0	0	0	0	20	0
Lysergsäure-diaethylamid	0,004	0	0	0	0	40	0
Arterenol	0,0001	0	0	0	0	95	0
Pyribenzamin	0,0008	100	100	90	80	100	90
Pyribenzamin	0,0004	50	50	-	40	50	40

0 = nicht gehemmt

- = nicht geprüft

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird einleitend ein Überblick gegeben über die Chemie und Pharmakologie von Kallikrein, Kallidin und Bradykinin sowie über Möglichkeiten der Abgrenzung von Kallidin und Bradykinin gegen Substanzen ähnlicher Wirkung auf glatt muskuläre Organe.

In eigenen Versuchen wurden zahlreiche Stoffe auf die Fähigkeit geprüft, die Wirkung von Kallidin, Bradykinin, Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin am isolierten Meerschweinchendarm zu hemmen. Es ergaben sich so weitere Möglichkeiten der Abgrenzung von Kallidin gegen Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin.

Kallidin und Bradykinin verhielten sich stets gleichartig. Stark hemmend wirkten auf Kallidin z.B. Naphthylamin 1,3-Dioxynaphthalin, Chinolin, Chinaldin, Chinosol, Chinin, Papaverin, Emetin und Pyribenzamin. Diese Stoffe hatten auf die Wirkung von Histamin, Acetylcholin, Hypertensin und Serotonin zum Teil gleich starken Einfluss wie auf Kallidin und Bradykinin und zum Teil schwächeren oder überhaupt keinen Einfluss.

LITERATURSTELLEN

- 1) F.L. Breusch: Lehrbuch der Chemie, 2. Aufl. Springer-Verl.,
1954
- 2) E.K. Frey, E. Werle, H. Kraut:
Kallikrein 1950
- 3) B. Flaschenträger-Lehnartz: Physiologische Chemie, Band I, II, III, 1957
- 4) H. Gebhardt: Grundriss der Pharmakologie und Toxikologie,
1959
- 5) Hoppe, Seyler, Thierfelder: Handbuch der physiologisch-pathologisch-
chemischen Analyse, Bd. I
- 6) Heffter: Experimentelle Pharmakologie, 1954
- 7) E.W. Horton: In Polypeptides which affect Smooth muscles and
blood vessels
Pergamon Press, London 1960, S. 263
- 8) Leuthardt: Physiologische Chemie, 1957
- 9) Oppenheim: Biochemie, 1936
- 10) Otto Riesser: Betrachtung über das Acetylcholin und die Über-
tragung der Erregung von Nerven auf den Kreis-
lauf = Sonderdruck aus "Archiv für experimentelle
Pathologie und Pharmakologie" 205. Bd. 2./3.
Heft, 1948
- 11) Rein-Schneider: Physiologie des Menschen, 1954
- 12) Rauen: Biochem. Taschenbuch, 1956
- 13) G. Siebert, E. Werle, G. Jung, L. Maier:
Intracelluläre Verteilung von Kallikrein und Brady-
kininogen in Schweine-Pankreas, Biochem. 326,
420, 1955
- 14) M. Rocha é Silva: In Polypeptides which affect Smooth muscles and
blood vessels
Pergamon Press, London 1960, S. 210 ff.
- 15) H. Schwertfeger: Über Aktivierungs- und Inaktivierungsvorgänge
des körpereigenen Wirkstoffes unter Berücksichti-
gung der Substanzen Kallidin, Inaug. Diss. 1947

- 16) E. Werle, L. Maier: Zur Kenntnis der Kallikrein-Inaktivierung aus
Kartoffeln. Biochem. Z. 322, 414, 1952
- 17) E. Werle, R. Kehl, K. Koebke:
 Über Bradykinin, Kallidin und Hypertensin,
 Biochem. Z. 320, 372, 1950
- 18) E. Werle, U. Berek: Über Kallidin, Biochemische Zeitschrift 320,
 136, 1950
- 19) H. Werner Schmidt: Über Wirkung und Proteasen auf das Kallidinogen
 verschiedener Tiere
 Inaug. Diss. 1953
- 20) E. Werle: Zum Wirkungsmechanismus des Kallikreins
 Langenbecks Archiv u. Dtsch. Z. Chir. 275,
 414, 1953
- 21) E. Werle, R. Kehl, K. Koebke:
 Über Trypsin, Chymotrypsin, Kallidin und Brady-
 kinin, Biochem. Z. 321, 213, 1950
- 22) E. Werle, R. Ehrlicher, K. Koebke:
 Zur Isolierung und Chemie des Kallidins
 Biochem. Zeitschr. 322, 27, 1951
- 23) E. Werle, W. Götze, A. Keppler:
 Über die Wirkung von Kallikrein auf den isolierten
 Darm und über eine neue darmkontrahierende
 Substanz
- 24) E. Werle, M. Grunz: Zur Kenntnis der darmkontrahierenden Uterus erre-
 genden und blutdrucksenkenden Substanz Kallidin,
 Biochem. Zeitschrift, Bd. 301, Heft 5-6, 1939

LEBENS LAUF

Am 1. März 1936 wurde ich als Tochter des hohen Beamten des Finanzministeriums Abdolwahab Azad und seiner Ehefrau Safieh in Teheran - Iran geboren.

Mit 6 Jahren kam ich in die Volksschule und mit 12 Jahren in die Oberschule, die ich im Jahre 1954 mit Reifezeugnis verliess.

Im Jahre 1955 begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Im Sommersemester 1957 bestand ich in München nach 5 Semestern die ärztliche Vorprüfung mit gut.

Während der Sommerferien famulierte ich an der Inneren-Chirurgischen und Frauenklinik der Universität München.

Im Dezember 1960 bestand ich in München die ärztliche Prüfung mit "sehr gut".

